



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Trabalho de Projeto
Mestrado Integrado em Medicina

**MANIFESTAÇÕES UROLÓGICAS E URODINÂMICAS PRECOSES
DO DOENTE COM PAF TIPO I (ATTR V30M) NEUROLOGICAMENTE
ASSINTOMÁTICO**

Bruno Pombo Ferreira Silva

Orientadores:
Dr. Mário João Gomes
Dr.^a Teresa Coelho

Porto 2012

Este trabalho, apresentado para fins de obtenção do grau de Mestre em Medicina, integra uma proposta de projeto de investigação e o respetivo relatório de execução, desenvolvidos no âmbito da Disciplina de Iniciação à Investigação Científica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto e do Centro Hospitalar do Porto durante os anos letivos 2010/2011 (conceção e redação da proposta) e 2011/2012 (execução do projeto, análise e interpretação dos resultados e elaboração do relatório).

O projeto foi executado na Unidade de Uroginecologia/Neurourologia, sob a orientação do Dr. Mário João Gomes (Serviço de Urologia) e da Dr.ª Teresa Coelho (Unidade Clínica de Paramiloidose).

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Doutora Margarida Lima pela sua enorme capacidade de trabalho e orientação na redação científica.

Ao Dr. Mário João Gomes e à Dr.^a Teresa Coelho pela orientação técnico-científica no desenvolvimento do projeto e discussão.

À Dr.^a Ana Martins da Silva pela colaboração na seleção dos doentes.

À Tec. Ana Isabel pela disponibilidade na realização dos exames urodinâmicos.

À Miss Nikki Cotterill por disponibilizar os questionários de avaliação sintomática.

A todos o meu muito obrigado.

RESUMO

Introdução: O doente com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), caracteristicamente, apresenta uma neuropatia sensitivo-motora e autonómica lentamente progressiva. As fibras não mielinizadas e as pequenas fibras mielinizadas são aquelas que condicionam as primeiras alterações clínicas. Tendo em conta que a fisiologia da micção está estritamente dependente da inervação simpática e parassimpática da bexiga, a neuropatia das fibras não mielinizadas e das pequenas fibras mielinizadas pode condicionar o surgimento de sintomas do trato urinário baixo. Compreender como os doentes neurologicamente assintomáticos se distribuem perante a avaliação urológica e urodinâmica, permitirá uma melhor orientação dos doentes, uma maior precocidade na objetivação de neuropatia e a constatação que o processo neuropático é progressivo mesmo estando em fase assintomática.

Objetivo: Descrever as manifestações urológicas e urodinâmicas dos doentes com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomáticos, relacionando-as com o tempo de evolução dos sintomas urológicos, grau sintomatológico e género.

Metodologia: Os doentes sofrerão um processo de seleção por um neurologista, que envolve incluir os doentes portadores da mutação ATTR V30M, com exame físico normal e sem outras patologias que causem os referidos sintomas. Serão avaliados clinicamente por um urologista, que excluirá patologia urológica concomitante e onde será colhida a informação clínica pertinente para o estudo. Os doentes responderão a questionários relativos aos seus sintomas do trato urinário inferior e sintomas sexuais de forma a padronizar a avaliação. O estudo urodinâmico será realizado seguindo o protocolo da unidade de urodinâmica.

Resultados: Dezoito doentes (10 mulheres e 8 homens) foram estudados. Os sintomas do trato urinário baixo mais frequentemente referidos foram a incontinência urinária, a urgência miccional, a dor suprapúbica e o gotejamento terminal. As infeções urinárias foram referidas por 4 mulheres. Três mulheres apresentaram disfunção sexual e 1 homem apresentou disfunção erétil severa. Um homem apresentou um padrão obstrutivo, 4 homens um padrão obstrutivo e hipoativo e 5 mulheres um padrão hipoativo. Uma mulher e 2 homens apresentaram hiperatividade vesical.

Conclusão: A disfunção vesico-esfincteriana e sexual podem ocorrer precocemente no doente neurologicamente assintomático. No estudo urodinâmico foi detetado um padrão hipoativo do detrusor quer no homem quer na mulher. A hiperatividade vesical foi detetada em percentagem considerável de doentes.

ABSTRACT

Introduction: Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) is a sensorial, motor and autonomic slowly progressive neuropathy. Unmyelinated fibers and small myelinated fibers are those which determine the first clinical changes. Given that the physiology of micturition is strictly dependent on the sympathetic and parasympathetic innervation of the bladder, the neuropathic process of unmyelinated fibers and small myelinated fibers can influence the emergence of lower urinary tract symptoms. Understanding how neurologically asymptomatic patients are distributed on the urological and urodynamic evaluation, will allow a better clinical orientation of patients and early objectivation that neuropathic process is progressive despite being in the asymptomatic phase.

Objective: To describe the urological and urodynamic manifestations of patients with FAP type 1 (ATTR V30M) and neurologically asymptomatic, relating them with the time course of urological symptoms, symptomatic grade and gender.

Methods: To this end, patients will undergo a selection process by a neurologist, which select ATTR V30M mutation carriers with normal physical examination and no other conditions that cause these symptoms. Will be clinically evaluated by an urologist, which exclude concomitant urological pathology and where will be collected clinical information relevant to the study. Patients will answer to questionnaires concerning their lower urinary tract symptoms and sexual symptoms in order to standardize the assessment. The urodynamic study will be conducted following the protocol of urodynamic unit.

Results: Eighteen patients (10 women and 8 men) were observed. The lower urinary tract symptoms more frequently reported were urinary incontinence, urgency, bladder pain and terminal dribbling. Urinary infections were reported by 4 women. Three women had sexual dysfunction and 1 man had severe erectile dysfunction. One man showed an obstructive pattern, 4 men an obstructive pattern and 5 women an hypoactive pattern. One woman and 2 men had overactive bladder.

Conclusion: Urinary and sexual dysfunction may occur early in neurologically asymptomatic patients. In urodynamic study, was detected an hypoactive detrusor pattern either in men or women. Overactive bladder was detected in considerable percentage of patients.

ÍNDICE

PROPOSTA DE PROJETO	1
TÍTULO	2
INTERVENIENTES NO PROJETO	2
INSTITUIÇÕES, DEPARTAMENTOS E SERVIÇOS	2
EQUIPA DE INVESTIGAÇÃO	2
PLANO CIENTÍFICO	4
INTRODUÇÃO	4
PROBLEMAS	8
QUESTÕES	8
HIPÓTESES DE TRABALHO	8
OBJETIVOS DO ESTUDO	8
ENQUADRAMENTO, MOTIVAÇÕES E CONDIÇÕES DE EXECUÇÃO	9
DESENHO DO ESTUDO	9
PLANO DE TRABALHO	10
CALENDARIZAÇÃO	15
INDICADORES DE PRODUÇÃO	16
BIBLIOGRAFIA	17
PLANO FINANCEIRO	18
ORÇAMENTO	18
FINANCIAMENTO	18
GLOSSÁRIO	19
ANEXOS	20
INFORMAÇÃO AO INVESTIGADOR (UCP)	21
INFORMAÇÃO AO INVESTIGADOR (UUN)	22
FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO URODINÂMICA	23
FORMULÁRIO DE RECOLHA DE DADOS CLÍNICOS	26
QUESTIONÁRIO SOBRE SINTOMAS SEXUAIS - MULHERES	28
QUESTIONÁRIO SOBRE SINTOMAS SEXUAIS - HOMENS	33
QUESTIONÁRIO SOBRE SINTOMAS URINÁRIOS - MULHERES	37
QUESTIONÁRIO SOBRE SINTOMAS URINÁRIOS - HOMENS	42
FOLHETO INFORMATIVO DO ESTUDO	48
CONSENTIMENTO INFORMADO	50
FOLHA DE ROSTO	51

PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL	53
TERMOS DE AUTORIZAÇÃO LOCAL	55
TERMOS DE RESPONSABILIDADE	56
RELATÓRIO DE EXECUÇÃO	58
INTRODUÇÃO	59
MATERIAL E MÉTODOS	60
RESULTADOS	62
SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO BAIXO	63
SINTOMAS DO FORO SEXUAL	64
DADOS URODINÂMICOS	66
DISCUSSÃO	68
CONCLUSÃO	71
BIBLIOGRAFIA	72

PROPOSTA DE PROJETO

TÍTULO

MANIFESTAÇÕES UROLÓGICAS E URODINÂMICAS PRECOSES DO DOENTE COM PAF TIPO I (ATTR V30M) NEUROLOGICAMENTE ASSINTOMÁTICO

INTERVENIENTES NO PROJETO

Instituições, Departamentos e Serviços

- Hospital Geral de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), (HSA/CHP)
 - Unidade de Uroginecologia/Neurourologia (UUN), Serviço de Urologia (SU), Departamento de Cirurgia (DC)
 - Unidade Clínica de Paramiloidose (UCP), Departamento de Doenças do Sistema Nervoso e Órgãos dos Sentidos (DDSNOS)
- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto (UP), (ICBAS/UP), no âmbito do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM).

Equipa de Investigação

Constituição

Aluno

- Bruno Pombo Ferreira Silva: Aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Curso de MIM do ICBAS/UP.

Supervisores

- Prof.ª Doutora Margarida Lima: Médica, Imunohemoterapeuta, Assistente Hospitalar Graduada do SHC do HSA/CHP; Professora Convidada do ICBAS/UP; Regente da DIIC.

Orientadores

- Dr. Mário João Gomes: Médico, Urologista, Responsável pela UUN, Doutorando em Ciências Médicas do ICBAS/UP (Orientador)
- Dr.ª Teresa Coelho: Médica, Neurologista, Diretora da UCP do HSA/CHP (Co-Orientadora).

Outros médicos investigadores

- Dr.ª Ana Martins da Silva: Médica, Neurologista, Serviço de Neurologia e UCP.

Técnicos de investigação

- Téc.ª Ana Isabel: Técnica de Neurofisiologia, da UUN/SU.

Funções e responsabilidades

- A conceção e elaboração da proposta, a execução do projeto e a análise dos resultados são da responsabilidade do aluno.

- A Regente da DIIC supervisionará todas as fases do projeto, desde a sua conceção até à apresentação dos resultados, passando pela sua execução e análise/interpretação dos dados.
- Os Orientadores acompanharão o aluno na elaboração de proposta, na execução do projeto e na análise e interpretação dos resultados e executarão algumas tarefas:
 - Dr. Mário João Gomes: Relato e validação clínica dos estudos urodinâmicos;
 - Dr.ª Teresa Coelho: Avaliação clínica inicial, inclusão dos doentes no estudo (critérios de inclusão e de exclusão, informação dos doentes e solicitação do consentimento informado);
- Os Técnicos de Investigação executarão os exames e colaborarão em tarefas do projeto:
 - Téc.ª Ana Isabel: Realização dos estudos urodinâmicos, preenchimento do formulário de avaliação urodinâmica, distribuição dos questionários e assistência ao seu preenchimento.
- A Dr.ª Ana Martins da Silva colaborará com a Dr.ª Teresa Coelho nas tarefas acima descritas.

Tempo dedicado ao projeto

- Total: 5,4 pessoas*mês
 - Aluno: 10% durante cerca de 22 meses ($1 \times 0,10 \times 22 = 2,2$ pessoas*mês)
 - Orientador e Co-orientadores: 2.5% durante 22 meses ($3 \times 0,025 \times 22 = 1,65$ pessoas*mês)
 - Supervisor: 2.5% durante cerca de 22 meses ($1 \times 0,025 \times 22 = 0.55$ pessoas*mês)
 - Outros médicos investigadores: 2.5% durante 8 meses ($2 \times 0,025 \times 8 = 0,4$ pessoas*mês);
 - Técnicos de investigação: 2.5% durante 8 meses ($3 \times 0,025 \times 8 = 0,6$ pessoas*mês).

PLANO CIENTÍFICO

Introdução

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), descrita por Corino de Andrade em 1952, no Norte de Portugal, na Póvoa de Varzim,¹ é uma doença autossómica dominante e com grande prevalência ao nível familiar, que faz parte de um grupo de amiloidoses sistémicas hereditárias.² Existem mais de 20 proteínas capazes de formar depósitos amilóides,^{3,4} mas só a transtirretina (TTR), a apolipoproteína A-I e a gelsolina estão associadas a PAF.⁵

Bases genéticas da PAF

Das três proteínas amilóides, a mais frequente a nível mundial é a que resulta de mutações no gene codificante da TTR, que se encontra no cromossoma 18, na região 18p11.1-q12.3. São conhecidas mais de 100 mutações simples ou duplas em que treze destas mutações não provocam alterações clínicas.⁵ A mutação mais frequente é a substituição da valina por metionina na posição 30 causando o tipo I clássico de PAF (ATTR V30M). Todas as mutações patológicas envolvem a substituição de um ou mais aminoácidos na cadeia proteica da TTR, promovendo a formação de fibrilas de substância amilóide que se depositam ao nível nervoso causando disfunção autonómica e polineuropatia periférica sensitivo-motora.⁴

Epidemiologia da PAF

Sabe-se hoje que a PAF apresenta uma distribuição mundial tendo sido já descrita em 30 países. Destes, destacam-se Portugal, Suécia e Japão. Atualmente já existe referência a casos de PAF ocorridos em Espanha, Brasil, França, países escandinavios e EUA.^{3,4} Alguns estudos epidemiológicos revelam alguma variabilidade na prevalência da PAF em vários países. Um estudo na Suécia revelou que numa população de 500.000 pessoas, 7500 eram portadoras da mutação ATTR V30M, com uma penetrância da mutação de cerca 2%.⁶ Em Portugal, com dados de 2008, estavam inscritos no Centro de Estudos da Paramiloidose 3525 doentes, com mais de 1000 doentes vivos. Em comparação com os doentes suecos, a penetrância em Portugal é superior. Cerca de 87% dos doentes apresentam sintomas antes dos 40 anos. No Japão, mais de 350 doentes com PAF foram identificados em duas regiões independentes e não relacionadas entre si. Destes, 44 doentes possuíam a mutação ATTR V30M.⁵

Papel da TTR na génese da PAF

A TTR, também conhecida por pré-albumina, é uma proteína plasmática tetramérica sintetizada pelo fígado, plexo coroideu, retina e na endoderme do saco vitelino, em que a sua principal função é o transporte da tiroxina e do complexo retinol binding protein/vitamina

A.^{3,5,7} Cada subunidade do tetrâmero é composta por 127 aminoácidos.³ Na sua forma nativa, a TTR é um tetrâmero composto por quatro subunidades idênticas, tendo um peso molecular de 14 Kda.⁴

As mutações da TTR, destabilizam a molécula,^{3,4} e formam uma estrutura molecular diferente, promovendo uma degradação aberrante da proteína e a acumulação de produtos não degradados na forma de fibrilhas amilóides.³ Contudo, tendo em conta estudos in vitro, será um erro assumir que somente a deposição de fibrilhas amilóides condiciona a fisiopatologia da PAF. De fato, a deposição amilóide é formada a partir do precursor proteico (TTR) mas também do componente P (proteína sérica da família das pentraxinas), de um agente estimulante da amiloidogénese (*amyloid-enhancing factor*), da interação com glicosaminoglicanos da matrix extracelular e de outros fatores que ainda não foram descobertos.³

Neurotoxicidade da TTR

O mecanismo da neurotoxicidade da TTR está mal compreendido. Uma série de perguntas permanece sem resposta. Não é claro por que razão a TTR é preferencialmente depositada em certas regiões periféricas, como nervo ou músculo cardíaco. As principais formas de TTR neurotóxica são desconhecidas. Além disso, o mecanismo da neuropatia induzida está longe de ser claro.⁴

Várias hipóteses têm sido descritas no sentido de explicar a patogénese da neuropatia encontrada na PAF. Foi apontado um suposto mecanismo de isquemia, que se baseava na observação da deposição de substância amilóide ao nível da *vasa vasorum*. Contudo, pelo fato de as fibras não mielinizadas e as pequenas fibras mielinizadas serem aquelas que condicionam as primeiras alterações clínicas e serem também pouco sensíveis à isquemia, esta hipótese não é corroborada. Outra hipótese seria a compressão mecânica induzida pela deposição de substância amilóide, o que poderia explicar a degeneração axonal distal das fibras pela deposição ao nível do gânglio da raiz dorsal, plexos ou troncos distais. O efeito tóxico e/ou metabólico dos depósitos de substância amilóide sobre o endoneuro não pode ser excluído, apesar de a bainha de mielina ser protetora para a neuropatia nas fibras nervosas mielinizadas quando comparadas com as fibras nervosas não mielinizadas.⁷

Manifestações clínicas da PAF

Do ponto de vista clínico, a PAF pode ser dividida em 4 tipos com um genótipo associado a cada um deles: tipo I (Portugal, Suécia e Japão), o tipo 2 (Indiana/Suíça, Maryland/Alemanha), amiloidose cardíaca e a amiloidose leptomeníngea/sistema nervoso

central. Na PAF tipo I é a mutação ATTR V30M que está presente. Os sintomas iniciam-se na idade adulta, em média aos $33,5 \pm 9,4$ anos, com variabilidade na idade de início (17-78 anos)⁸. Em Portugal e no Japão surgem na terceira década de vida e na Suécia na sexta ou sétima década de vida.⁷

A característica fundamental da PAF tipo I é a neuropatia sensitivo-motora e autonómica lentamente progressiva.⁵ Os doentes apresentam-se cerca de 20 anos de vida clinicamente assintomáticos, manifestando após este período, os sintomas de neuropatia sensitiva e autonómica. No que diz respeito à neuropatia sensitiva, esta começa nas extremidades inferiores e é seguida por neuropatia motora dentro de poucos anos. Os sinais iniciais da neuropatia sensitiva são as parestesias (sensação de queimadura, dor) e as hiperestesias dos pés. A sensibilidade térmica e algica são prejudicadas mais cedo do que a sensibilidade vibratória e proprioceptiva. A partir deste momento, a neuropatia sensitiva progride até ao nível dos joelhos, e as mãos geralmente também são afetadas. Na fase mais ativa da doença, o défice sensorial, a atrofia muscular e a diminuição da força apresentam uma distribuição em luva ou meia. *Foot drop*, *wrist drop* e as alterações motoras nas mãos e dedos são sintomas comuns da neuropatia motora.⁸ Relativamente à neuropatia autonómica esta pode ser a primeira manifestação da doença. Os sintomas podem incluir: hipotensão ortostática, obstipação alternante com diarreia, náuseas, vômitos, gastroparésia, impotência sexual, anidrose, retenção urinária e incontinência. As úlceras nas extremidades podem surgir como consequência da neuropatia sensitiva e autonómica. Vários tipos de bloqueio da condução cardíacos podem surgir. A opacidade do vítreo e a caquexia surgem tardiamente. Os doentes morrem por falência cardíaca (cardiomiopatia), renal (nefropatia) ou infeções.⁸

Diagnóstico da PAF

O diagnóstico do doente com alterações semiológicas suspeitas de PAF do tipo I faz-se através da confirmação dos depósitos amilóides na biópsia tecidual (tecido subcutâneo da parede abdominal, pele, mucosa gástrica ou retal, gordura peritendinosa ou nervo sural) e da sequenciação do gene que codifica a TTR, no sentido de identificar a mutação ATTR V30M.^{8,9}

Prognóstico da PAF

Em média os doentes morrem 10 anos após o início dos sintomas,⁷ sendo portanto o diagnóstico de neuropatia e o tratamento atempado uma condição essencial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida destes doentes.

Tratamento da PAF

A única terapêutica comprovada que altera a história natural da PAF é a transplantação hepática. Apesar da mortalidade inerente à cirurgia e no *follow-up*, esta é proposta por muitos grupos precocemente (menos de 7 anos em relação ao surgimento dos sintomas) e sob critérios clínicos bem definidos.^{7,8,10} Desta forma, a objetivação do processo neuropático é essencial para tratar as complicações precocemente, estar alerta sobre o surgimento dos primeiros sintomas e se possível orientá-lo para transplante hepático.

Alterações precoces da PAF

Manifestações urológicas e alterações urodinâmicas

Um grupo de alterações que se pensa surgir precocemente no doente com PAF tipo I, são as manifestações urológicas, particularmente as alterações vesico-esfincterianas. Tendo em conta que a fisiologia da micção está estritamente dependente da inervação simpática e parassimpática da bexiga, a neuropatia das fibras não mielinizadas e das pequenas fibras mielinizadas pode condicionar o surgimento de sintomas do trato urinário baixo. Os estudos mais recentes apontam que entre os primeiros sintomas a surgir, os mais frequentes são a hesitação e a incontinência urinária. Contudo, outros são referidos: aumento ou diminuição da frequência urinária, a retenção urinária e a sensação de repleção vesical diminuída. As infeções urinárias são descritas, provavelmente associadas às alterações urodinâmicas. A impotência no homem é um achado precoce.^{2,5} Na mulher as alterações do foro sexual não estão avaliadas.

A avaliação urodinâmica, com estudos publicados e em curso, no doente com PAF tipo I revela alterações que poderão ser congruentes com os sintomas apresentados. É característico no doente com PAF tipo I apresentar uma bexiga hipossensível [*first desire to void* aumentado], hipocontrátil, micção descompensada (volume residual pós-miccional aumentado); com eventual abertura do colo vesical e insuficiência funcional do esfíncter uretral externo [*functional profile length*, pressão uretral máxima, pressão de encerramento uretral máxima diminuída e *abdominal leak point pressure* (ALPP) positivo]. Também foi encontrado incapacidade de relaxamento do esfíncter uretral interno e externo.^{11,12}

Em resumo, existe a possibilidade empírica e teórica de as manifestações urológicas e urodinâmicas se manifestarem precocemente no doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático.

Problemas

O estudo do doente com PAF tipo I assintomático teve já início nos estudos neurofisiológicos, com alguma capacidade preditiva de neuropatia, particularmente através da diminuição da amplitude do potencial motor e das alterações no SSR (diminuição da amplitude do potencial no pé). No entanto, nas manifestações urológicas e urodinâmicas precoces existem ainda muitos aspetos a esclarecer.

Questões

▪ Quais são as manifestações urológicas e urodinâmicas que ocorrem no doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático?

Hipóteses de trabalho

▪ As manifestações urológicas e urodinâmicas relacionam-se com o tempo de evolução da doença no doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático

▪ As manifestações urodinâmicas evoluem de forma contínua e independentemente do grau sintomatológico do doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático

▪ As mulheres com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomáticas apresentam mais sintomas do trato urinário baixo e alterações urodinâmicas.

▪ Os homens com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomáticos apresentam mais sintomas do foro sexual.

Objetivos do estudo

Objetivos principais

▪ Descrever quais são as manifestações urológicas e urodinâmicas no doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático.

▪ Descrever os sintomas do trato do urinário baixo e as alterações da função sexual no doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático.

▪ Caracterizar as manifestações urodinâmicas do doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático.

▪ Relacionar as manifestações urológicas e urodinâmicas com o tempo de evolução do doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático.

Objetivos secundários

▪ Publicar resultados em revista da especialidade.

▪ Apresentar os resultados do estudo em congresso nacional da especialidade.

Enquadramento, motivações e condições de execução

Uma parte significativa dos doentes com PAF tipo I na região norte é seguida na UCP do HSA/CHP. Esta unidade, tendo como diretora a Dr.^a Teresa Coelho, tem um passado ligado à escola de neurociências do HSA e é uma referência a nível nacional e internacional no estudo e tratamento da PAF. Atualmente, segue centenas de doentes sintomáticos e assintomáticos.

A UUN do SU do HSA direciona a sua atividade para o diagnóstico clínico e laboratorial, tratamento e prevenção da patologia do pavimento pélvico, nomeadamente no que concerne às disfunções vesico-uretrais idiopáticas, iatrogénicas ou neurogénicas. Sob a responsabilidade do Dr. Mário João Gomes, centenas de doentes com PAF tipo I são avaliados anualmente nesta unidade.

Desenho do estudo

Tipo de estudo

Estudo nacional e institucional, de carácter analítico, observacional, transversal, de natureza clínica e laboratorial.

Universo, população e amostra

- Universo: doentes com PAF tipo I neurologicamente assintomáticos em Portugal.
- População: doentes com PAF tipo I neurologicamente assintomáticos seguidos na UCP do HSA/CHP.
- Amostra: 100 portadores assintomáticos com PAF seguidos na UCP do HSA/CHP.

Segundo dados do Centro de Estudos da Paramiloidose, há cerca de 3525 doentes e portadores assintomáticos com PAF em Portugal, estimando-se que 72% (2525) sejam portadores assintomáticos.

Dos 3525 doentes com PAF em Portugal, cerca de 1939 são da região do Grande Porto e Cávado, população esta que é servida em parte pelo HSA/CHP. Destes, haverá cerca de 1396 (72%) portadores assintomáticos na referida região.

A amostra será constituída por 100 portadores assintomáticos seguidos na consulta de paramiloidose da UCP do HSA/CHP.

Seleção dos participantes e critérios de elegibilidade

A seleção será não probabilística, feita por conveniência.

Serão recrutados os doentes que frequentem a consulta da UCP entre Julho e Janeiro de 2011 e que concordem em participar no estudo, até atingir a dimensão pretendida para a amostra.

Como critérios de inclusão temos:

- Diagnóstico genético de mutação ATTR V30M;
- Idade compreendida entre os 18 e os 50 anos;
- Exame neurológico normal;
- Grau de escolaridade $\geq 4.^\circ$ ano;
- Consentimento informado autorizado pelo doente.

Como critérios de exclusão temos:

- Doenças associadas a neuropatia periférica;
- Doenças do sistema nervoso central;
- Prolapso do disco intervertebral;
- HIV positivo;
- Hepatite C e B ativa
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência Renal;
- Doenças imunológicas;
- Doença psiquiátrica;
- Puerpério ≤ 6 meses / Amamentação;
- Amenorreia ≥ 60 dias;
- História de cirurgia ginecológica, pélvica ou retroperitoneal:
 - Ressecção abdomino-peritoneal do reto;
 - Radioterapia pélvica;
 - Histerectomia simples/radical;
 - Prostatectomia radical.
- Cistocelo, prolapso uterino, retocelo ou enterocelo;
- Alterações anatómicas ou estruturais penianas:
 - Doença de Peyronie;
 - Fratura peniana;
 - Curvatura congénita;
 - Micropénis;
 - Hipospádias ou epispádias.

Plano de trabalho

Local

O estudo decorrerá de forma centralizada na UCP, em estreita colaboração com a UUN do SU.

Tarefas associadas ao projeto

Durante a execução do projeto estão previstas as seguintes tarefas:

TAREFA 1 – Informação e solicitação de participação no estudo;

TAREFA 2 – Exclusão de doentes com patologia urológica e recolha de informação clínica;

TAREFA 3 – Distribuição dos questionários e registo dos dados do estudo urodinâmico.

TAREFA 1 – Seleção dos participantes, informação e solicitação de participação no estudo

- Duração prevista:

7 meses

- Datas previstas para o início e conclusão:

01-07-2011 a 31-01-2012

- Instituições, Departamentos, Serviços e Unidades

HSA/CHP – DSSNOS – UCP

-Investigadores:

Dr.ª Teresa Coelho, Dr.ª Ana Martins da Silva

- Objetivos:

Selecionar os participantes, informar sobre o estudo e solicitar a participação no mesmo.

- Descrição:

Os doentes serão selecionados em consulta de Neurologia na UCP (Dr.ª Teresa Coelho, Dr.ª Ana Martins da Silva), onde, após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, será proposta a participação no estudo. Os critérios de exclusão avaliados pelas médicas referidas serão:

- Doenças associadas a neuropatia periférica;
- Doenças do sistema nervoso central;
- Prolapso do disco intervertebral;
- HIV positivo;
- Hepatite C e B ativa
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência Renal;
- Doenças imunológicas;
- Doença psiquiátrica;
- Puerpério ≤ 6 meses / Amamentação;
- Amenorreia ≥ 60 dias.

Neste momento será distribuído um folheto com a informação pertinente do estudo, que ficará na posse do doente.

Aqui será também fornecido ao doente o consentimento informado, que este assinará se concordar em participar, após ter sido esclarecido acerca do estudo, seus objetivos, riscos e benefícios.

Após esta fase, será atribuído um número de investigação ao doente que deverá estar registado no processo clínico e ser assinalado com um carimbo a sua inclusão no estudo. O acesso à correspondência entre a identificação do doente e o código atribuído será reservado à Dr.ª Teresa Coelho, Dr.ª Ana Martins da Silva, Dr. Mário João Gomes e à Téc. Ana Isabel.

- Distribuição de tarefas, funções e responsabilidades:

Investigador	Tarefas/Funções/Responsabilidades
Dr.ª Teresa Coelho	Avaliação da elegibilidade do doente, realização do exame neurológico, atribuição de um número de investigação e carimbamento do processo.
Dr.ª Ana Martins da Silva	Avaliação da elegibilidade do doente, realização do exame neurológico, atribuição de um número de investigação e carimbamento do processo.

TAREFA 2 – Exclusão de patologia urológica e recolha de informação clínica

- Duração prevista:

8 meses

- Datas previstas para o início e conclusão:

01-07-2011 a 31-02-2012

- Instituições, Departamentos, Serviços e Unidades

HSA/CHP – SU – UUN

-Investigadores:

Dr. Mário João Gomes, Bruno Silva

- Objetivos:

Fazer a exclusão de patologia urológica através do exame físico e recolher informação clínica pertinente.

- Descrição:

Após a consulta de neurologia, o doente comparece na data planeada e na sala de urodinâmica para a realização do estudo. Aqui, o Dr. Mário João Gomes e o aluno Bruno Silva, confirmam o envolvimento do doente no estudo, avaliam a sua história clínica e realizam exame físico na tentativa de excluir patologia urológica. Os critérios de exclusão a serem avaliados serão:

- História de cirurgia ginecológica, pélvica ou retroperitoneal:
 - Ressecção abdomino-peritoneal do reto;
 - Radioterapia pélvica;
 - Histerectomia simples/radical;
 - Prostatectomia radical.
- Cistocelo, prolapso uterino, retocelo ou enterocelo:
 - Alterações anatómicas ou estruturais penianas:
 - Doença de Peyronie;
 - Fratura peniana;
 - Curvatura congénita;
 - Micropénis;
 - Hipospádias ou epispádias.

Será registado, pelo aluno Bruno Silva, o número de investigação e todos os dados clínicos no formulário de recolha de dados clínicos.

- Distribuição de tarefas, funções e responsabilidades:

Investigador	Tarefas/Funções/Responsabilidades
Dr. Mário João Gomes	Realização do exame físico e entrevista clínica sumária.
Bruno Silva	Colaboração com a tarefa acima descrita. Registo dos dados no formulário de recolha de dados clínicos.

TAREFA 3 – Distribuição dos questionários e registo dos dados do estudo urodinâmico

- Duração prevista:

8 meses

- Datas previstas para o início e conclusão:

01-07-2011 a 31-02-2012

- Instituições, Departamentos, Serviços e Unidades

HSA/CHP – SU – UUN

- Investigadores:

Dr. Mário João Gomes, Bruno Silva, Téc. Ana Isabel

- Objetivos:

Distribuir os questionários e registar os dados do estudo urodinâmico.

- Descrição:

Após a exclusão de patologia urológica, o aluno Bruno Silva e a Téc. Ana Isabel, registam o número de investigação no cabeçalho do protocolo do estudo urodinâmico e dos dois questionários a serem distribuídos. Previamente ao exame urodinâmico, e de acordo com o género, serão distribuídos os dois questionários semi-assistidos. Os questionários serão preenchidos num local calmo, com privacidade e de forma isolada. Serão prestados esclarecimentos sempre que solicitado. Após esta fase, é realizado o estudo urodinâmico requerido no âmbito clínico. O exame urodinâmico será realizado pela Téc. Ana Isabel, de acordo com o protocolo da UUN e utilizando MMS-Solar Blue. Nenhuma modificação será pedida, nem gastos acrescidos serão exigidos. São registadas no protocolo as variáveis requeridas. Se for requerido pelo urologista no âmbito clínico, parte dos dados relativos ao *outlet* serão discernidos após video-urodinâmica. As situações que interessam discernir são: hipoatividade do detrusor/obstrução do colo vesical e tipos de dissinergia vesico-uretral. Toda a informação recolhida será armazenada num arquivo, guardado num armário com chave e só acessível ao Dr. Mário João Gomes, ao aluno Bruno Silva e à Téc. Ana Isabel.

- Distribuição de tarefas, funções e responsabilidades:

Investigador	Tarefas/Funções/Responsabilidades
Dr. Mário João Gomes	Validação do estudo urodinâmico.
Bruno Silva	Confirmação do envolvimento do doente, registo do número de investigação, distribuição dos questionários
Téc. Ana Isabel	Confirmação do envolvimento do doente, registo do número de investigação, distribuição dos questionários, realização do estudo urodinâmico.

Análise dos resultados

A análise estatística será realizada com o software estatístico Statistical Program for the Social Sciences (SPSS), versão 19.0.

Instrumentos de recolha de dados

No estudo serão usados os seguintes instrumentos de recolha de dados (em anexo):

- Formulário de avaliação urodinâmica;
- Questionário sobre sintomas sexuais (mulheres e homens);
- Questionário sobre sintomas urinários (mulheres e homens);
- Formulário de recolha de dados clínicos.

Calendarização

Duração

Global: 22 meses

Execução: 8 meses

Datas de início e conclusão

Global: Setembro de 2010 a Julho de 2012

Execução: Julho de 2011 a Fevereiro de 2012

Cronograma de execução

ANO	2010			2011												2012						
Mês	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07
Escolha do tema e do assunto																						
Identificação dos problemas/questions																						
Revisão bibliográfica/conceção do estudo																						
Elaboração do proposta de projeto																						
Submissão à aprovação																						
Apresentação da proposta																						
Execução do projeto																						
Análise dos resultados																						
Apresentação dos resultados																						
Provas de dissertação do MIM																						

Indicadores de produção

Comunicações orais e posters

- Apresentação oral da proposta em reunião conjunta onde serão convidados a participar os profissionais de saúde da UCP e do SU (UUE) (Maio / Junho de 2011)
- Apresentação oral da proposta na 3ª JIIC (Junho / Julho de 2011)
- Apresentação oral dos resultados na 4ª JIIC (Junho / Julho 2012)
- Apresentação dos resultados em poster em reuniões das especialidades envolvidas (Sociedades Portuguesas de Urologia e Neurologia, 2012)

Trabalhos escritos

- Proposta de projeto de investigação (2011)
- Dissertação de MIM (2012)
- Artigo para publicação em revista médica nacional ou internacional com arbitragem científica (2012).

Bibliografia

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Brain* 1952;75:408–427.
2. Alexianu A, Andrei D. Amyloid Neuropathy. *Rom J Neurol* 2009;4:175-180.
3. Magy-Bertrand N. Les amyloses à transthyréine. *La Revue de médecine interne* 2007;28:306-313.
4. Hou X, Aguilar MI, Small D. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *FEBS Journal* 2007;274:1637–1650.
5. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005;62:1057-1062.
6. Holmgren G, Costa PM, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, Nylander PO, Teixeira A, Saraiva MJ, Costa PP. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet* 1994;31:351-354
7. Adams D. Hereditary and acquired amyloid neuropathies. *J Neurol* 2001;248:647–657.
8. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, Ikeda S. Familial Transthyretin Amyloidosis. *GeneReviews* 2009; disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?bo ok= gene& part= tfap>.
9. Adams D, Slama M, Samuel D. Transplantation hépatique dans les neuropathie amiloide familiales. *Presse Med* 2010;39:17-25
10. Conceição IM, Castro JF, Scotto M, Carvalho M. Neurophysiological markers in familial amyloid polyneuropathy patients: Early changes. *Clinical Neurophysiology* 2008;119:1082–1087.
11. Andrade MJ. Lower Urinary Tract Dysfunction in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese Type. *Neurourology and Urodynamics* 2009;28:26–32.
12. Wada Y, Ando Y, Kai N, Takahashi W, Kikukawa H, Nakanishi J, Honda J, Jinnouchi Y, Ueda S. Lower urinary tract dysfunction in type 1 familial amyloidotic polyneuropathy in Kumamoto, Japan. *International Journal of Urology* 2006;13:1475–1478.

PLANO FINANCEIRO

Orçamento

	Custo total estimado
Fotocópias e material administrativo	350,00 euros
Análise estatística	500,00 euros
Impressão de poster para apresentação de resultados	50,00 euros
Inscrição aluno em congresso médico	200,00 euros
Organização das Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica	50,00 euros
TOTAL	1150,00 EUROS

Financiamento

O estudo será financiado pelo ICBAS/UP, através de uma bolsa atribuída à DIIC.

Não serão efetuadas consultas, internamentos, procedimentos, exames ou análises no CHP especificamente para fins de investigação (todos os exames mencionados são realizados por rotina, de acordo com os protocolos em vigor).

GLOSSÁRIO

ALPP, Abdominal Leak Point Pressure

CHP, Centro Hospitalar do Porto

DC, Departamento de Cirurgia

DDSNOS, Departamento de Doenças do Sistema Nervoso e Órgãos dos Sentidos

DIIC, Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica

EUA, Estados Unidos da América

HSA, Hospital Geral de Santo António

ICBAS, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

JIIC, Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica

MIM, Mestrado Integrado em Medicina

PAF, Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Pdet máx, Pressão Máxima do Detrussor

Qave, Fluxo Médio

Qmáx, Fluxo Máximo

SHC, Serviço de Hematologia Clínica

SU, Serviço de Urologia

Tmiccional, Tempo Miccional

TQmáx, Tempo no Fluxo Máximo

TTR, Transtirretina

UCP, Unidade Clínica de Paramiloidose

UNN, Unidade de Uroginecologia/Neurourologia

Vtotal, Volume Total

ANEXOS

- Informação ao Investigador (UCP)
- Informação ao Investigador (UUN)
- Formulário de avaliação urodinâmica
- Formulário de recolha de dados clínicos
- Questionário sobre sintomas sexuais (mulheres e homens)
- Questionário sobre sintomas urinários (mulheres e homens)

- Folheto informativo sobre o estudo
- Termo de consentimento informado

- Folha de rosto
- Pedidos de autorização local
- Termos de autorização local
- Termos de responsabilidade

INFORMAÇÃO AO INVESTIGADOR (UCP)

Depois do neurologista avaliar clinicamente o doente, confirmar que o doente preenche todos **critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão (a negrito)**, pode questionar o doente acerca da sua participação no estudo. Informa o doente dos objetivos do estudo, vantagens e desvantagens da sua participação, riscos associados e sobre a possibilidade de abandonar o estudo a todo e qualquer momento. Se o doente aceitar, distribui o **folheto informativo do estudo** e subsequente **consentimento informado** que deve ser assinado pelo próprio.

No processo clínico deve ser registado o **número de investigação** atribuído pelo neurologista e efetuado um **carimbo** na capa do processo clínico, no sentido de identificar o doente como participante no estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico genético de mutação ATTR V30M;
- Idade compreendida entre os 18 e os 50 anos;
- Exame neurológico normal;
- Consentimento informado autorizado pelo doente.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Doenças associadas a neuropatia periférica;
- Doenças do sistema nervoso central;
- Prolapso do disco intervertebral;
- HIV positivo;
- Hepatite C e B ativa;
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência Renal
- Doenças imunológicas;
- Doença psiquiátrica;
- Puerpério ≤ 6 meses / Amamentação;
- Amenorreia ≥ 60 dias;
- História de cirurgia ginecológica, pélvica ou retroperitoneal:
 - Ressecção abdomino-peritoneal do reto;
 - Radioterapia pélvica;
 - Histerectomia simples/radical;
 - Prostatectomia radical.
- Cistocelo, prolapso uterino, retocelo ou enterocelo;
- Alterações anatómicas ou estruturais penianas:
 - Doença de Peyronie;
 - Fratura peniana;
 - Curvatura congénita;
 - Micropénis;
 - Hipospádias ou epispádias.

INFORMAÇÃO AO INVESTIGADOR (UUN)

Após o doente ser incluído no estudo pelo neurologista, o urologista conjuntamente com o aluno, devem realizar história clínica e exame físico, atendendo aos **critérios de exclusão enumerados (a negrito)** e perspetivando a **exclusão de patologia urológica concomitante**. Durante esta fase, o aluno regista o número de investigação do doente e os dados clínicos relevantes no formulário de recolha de dados clínicos.

Após esta fase, o doente é encaminhado a uma **sala reservada**, onde preenche os **questionários** relativos aos sintomas do trato urinário baixo e sintomas sexuais. Sempre que o doente solicitar, o aluno ou a técnica de neurofisiologia, prestarão toda a informação pertinente acerca do questionário.

Concluída esta segunda fase, o doente está em condições de realizar o **estudo urodinâmico**, que será feito pela técnica de neurofisiologia. A par da sua conclusão, e após **validação do estudo pelo urologista**, deve ser registado o **número de investigação** e todos os dados urodinâmicos requeridos no **formulário de avaliação urodinâmica**.

Se for requerido pelo urologista no âmbito clínico, parte dos dados relativos ao outlet serão discernidos após **video-urodinâmica**. As situações que interessam discernir são: hipoatividade do detrusor/obstrução do colo vesical e tipos de dissinergia vesico-uretral.

Todos os questionários e formulários deverão ficar armazenados num **dossiê** e fechado num **armário** anexo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico genético de mutação ATTR V30M;
- Idade compreendida entre os 18 e os 50 anos;
- Exame neurológico normal;
- Consentimento informado autorizado pelo doente.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Doenças associadas a neuropatia periférica;
- Doenças do sistema nervoso central;
- Prolapso do disco intervertebral;
- HIV positivo;
- Hepatite C e B ativa / Insuficiência hepática;
- Insuficiência Renal
- Doenças imunológicas;
- Doença psiquiátrica;
- Puerpério ≤ 6 meses;
- Amamentação;
- Amenorreia ≥ 60 dias;
- **História de cirurgia ginecológica, pélvica ou retroperitoneal:**
 - **Ressecção abdomino-peritoneal do reto;**
 - **Radioterapia pélvica;**
 - **Histerectomia simples/radical;**
 - **Prostatectomia radical.**
- **Cistocelo, prolapso uterino, retocelo ou enterocelo;**
- **Alterações anatómicas ou estruturais penianas:**
 - **Doença de Peyronie;**
 - **Fratura peniana;**
 - **Curvatura congénita;**
 - **Micropénis;**
 - **Hipospádias ou epispádias.**

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO URODINÂMICAN.º de Investigação: **AVALIAÇÃO URODINÂMICA**Avaliação Global: ☐ Normal ☐ Anormal**UROFLUXOMETRIA**T_Q máx: segQ máx: ml/segQ_{ave}: ml/segV_{total}: mlT_{fluxo}: segT_{miccional}: seg**Padrão de fluxo:**Normal/Bell-Shaped ☐Planalto ☐Intermitente ☐**CISTOMETRIA NA FASE DE ENCHIMENTO****SENSIBILIDADE VESICAL**Pressão Basal: cm H₂OPrimeira Sensação de Enchimento: ml cm H₂OPrimeiro Desejo de Urinar: ml cm H₂ONormal Desejo de Urinar: ml cm H₂OForte Desejo de Urinar: ml cm H₂OCapacidade Vesical Máx.: ml cm H₂OUrgência: ☐ Sim ☐ NãoDor: ☐ Sim ☐ Não

HIPERATIVIDADE DO DETRUSOR**Ausente:** ☐**Presente:****Fásica:** ☐**Terminal:** ☐**Incontinência:** ☐**DLPP:** cm H₂O**COMPLIANCE VESICAL****Compliance Vesical:** ml/cm H₂O**FUNÇÃO URETRAL****P_{ure}:** cm H₂O**P_{ure máx}:** cm H₂O**P_{ure encerramento máx}:** cm H₂O**Comprimento do Perfil Funcional:** mm**Taxa de Transmissão de Pressões:** %**ALPP:** cm H₂O**CISTOMETRIA NA FASE DE ESVAZIAMENTO****P_{det pré-miccional}:** cm H₂O**T_{abertura}:** seg**P_{det abertura}:** cm H₂O**P_{det máx}:** cm H₂O**T_{Q máx}:** seg**P_{det Q máx}:** cm H₂O**P_{cont Q máx}:** cm H₂O**T_{fluxo}:** seg**T_{miccional}:** seg**V_{miccional}:** ml**V_{residual}:** ml**Pós-contrações:** ☐ Sim ☐ Não

CONTRATILIDADE DO DETRUSOR	
-----------------------------------	--

Normal	<input type="checkbox"/>
Hipoativo	<input type="checkbox"/>
Acontrátil	<input type="checkbox"/>

OUTLET	
---------------	--

Normal	<input type="checkbox"/>
Anormal Coordenado	
Obstrução do Colo Vesical	<input type="checkbox"/>
Anormal Não Coordenado	
Dissinergia Vesico-Esfinteriana	
Tipo I	<input type="checkbox"/>
Tipo II	<input type="checkbox"/>
Tipo III	<input type="checkbox"/>
Exfincter Uretral Não Relaxado	<input type="checkbox"/>

FORMULÁRIO DE RECOLHA DE DADOS CLÍNICOS

N.º de Investigação: ☐☐☐

Data: ☐☐ mês 201☐ ano

ID

Idade: ☐☐ anos

Género: ☐ M ☐ F

HISTÓRIA UROLÓGICA

Início dos LUTS: ☐☐ mês ☐☐☐☐ ano

Início dos Sintomas Sexuais: ☐☐ mês ☐☐☐☐ ano

Sensação Vesical: ☐ Normal ☐ Ausente
☐ Aumentada ☐ Inespecífica
☐ Diminuída

Infeções Urinárias Sinto.: ☐☐ Infec./ano

HISTÓRIA GINECOLÓGICA E OBSTÉTRICA

Menarca: ☐☐ anos

Ciclos Menstruais: ☐ Reg ☐☐ dias de intervalo
☐ Irreg

Cataménios: ☐☐ dias

Gravidez: ☐☐ GESTA
☐☐ PARA

☐☐ Eut.

☐☐ Vent.

☐☐ Forc.

☐☐ Ces.

CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO DE SAÚDE

Hipertensão Arterial: ☐

Dislipidemia: ☐

Hábitos Tabágicos: ☐

Consumo de Drogas: ☐

Doença Cardiovascular:	<input type="checkbox"/>
Outras doenças:	<input type="checkbox"/> _____
	<input type="checkbox"/> _____
	<input type="checkbox"/> _____
Fármacos:	<input type="checkbox"/> Anticolinérgicos
	<input type="checkbox"/> α -adrenérgicos
	<input type="checkbox"/> Simpaticolíticos
	<input type="checkbox"/> Bloqueadores dos Canais de Cálcio
	<input type="checkbox"/> Anti-histamínicos
	<input type="checkbox"/> Diuréticos
	<input type="checkbox"/> β -bloqueadores
	<input type="checkbox"/> Anti-depressivos
	<input type="checkbox"/> Anti-psicóticos
	<input type="checkbox"/> Anti-androgénicos
	<input type="checkbox"/> _____
	<input type="checkbox"/> _____
	<input type="checkbox"/> _____

EXAME FÍSICO

Peso:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg
Altura:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm

QUESTIONÁRIO SOBRE SINTOMAS SEXUAIS - MULHERES

O seguinte questionário tem questões que incidem sobre os seus sintomas sexuais durante as últimas 4 semanas. Por favor responda às questões seguintes o mais clara e honestamente possível. As suas respostas serão mantidas completamente confidenciais. Ao responder a estas questões aplicam-se as seguintes definições:

Actividade sexual – pode incluir carinhos, preliminares, masturbação e relação sexual vaginal

Relação sexual – define-se como penetração (entrada) do pênis na vagina

Estimulação sexual – inclui situações como preliminares com o parceiro auto-estimulação (masturbação) ou fantasias sexuais. Inclui aspectos físicos e mentais de excitação sexual, bem como, sensações de calor ou formigamento nos genitais, lubrificação (humidade), ou contrações musculares.

Desejo sexual ou Interesse – é um sentimento que inclui vontade de ter uma experiência sexual, sentir-se receptiva para a iniciação sexual com um parceiro, e pensar ou fantasiar sobre ter sexo.

0. Número de Investigação:

1. Nas últimas 4 semanas, com que <u>frequência</u> sentiu desejo sexual ou interesse?
Quase sempre ou sempre <input type="checkbox"/>
A maioria das vezes (mais de metade) <input type="checkbox"/>
Algumas vezes (metade) <input type="checkbox"/>
Poucas vezes (menos de metade) <input type="checkbox"/>
Quase nunca ou nunca <input type="checkbox"/>

2. Nas últimas 4 semanas, como avalia o seu <u>nível</u> (grau) de desejo ou interesse sexual?
Muito elevado <input type="checkbox"/>
Elevado <input type="checkbox"/>
Moderado <input type="checkbox"/>
Baixo <input type="checkbox"/>
Muito baixo ou nenhum <input type="checkbox"/>

3. Nas últimas 4 semanas, com que <u>frequência</u> sentiu excitação sexual durante a actividade ou relação sexual?
Sem actividade sexual <input type="checkbox"/>
Quase sempre ou sempre <input type="checkbox"/>
A maioria das vezes (mais de metade) <input type="checkbox"/>
Algumas vezes (metade) <input type="checkbox"/>
Poucas vezes (menos de metade) <input type="checkbox"/>
Quase nunca ou nunca <input type="checkbox"/>

4.	Nas últimas 4 semanas, como avalia o seu <u>nível</u> de excitação sexual durante a actividade ou relação sexual?	Sem actividade sexual <input type="checkbox"/>
		Muito elevado <input type="checkbox"/>
		Elevado <input type="checkbox"/>
		Moderado <input type="checkbox"/>
		Baixo <input type="checkbox"/>
		Muito baixo ou nenhum <input type="checkbox"/>

5.	Nas últimas 4 semanas, qual a sua <u>confiança</u> em estar sexualmente excitada durante a actividade ou relação sexual?	Sem actividade sexual <input type="checkbox"/>
		Confiança muito elevada <input type="checkbox"/>
		Confiança elevada <input type="checkbox"/>
		Confiança moderada <input type="checkbox"/>
		Confiança baixa <input type="checkbox"/>
		Confiança muito baixa ou nenhuma confiança <input type="checkbox"/>

6.	Nas últimas 4 semanas, com que <u>frequência</u> se sentiu satisfeita com a sua excitação sexual durante a actividade ou relação sexual?	Sem actividade sexual <input type="checkbox"/>
		Quase sempre ou sempre <input type="checkbox"/>
		A maioria das vezes (mais de metade) <input type="checkbox"/>
		Algumas vezes (metade) <input type="checkbox"/>
		Poucas vezes (menos de metade) <input type="checkbox"/>
		Quase nunca ou nunca <input type="checkbox"/>

7.	Nas últimas 4 semanas, com que <u>frequência</u> ficou lubrificada (húmida) durante a actividade ou relação sexual?	Sem actividade sexual <input type="checkbox"/>
		Quase sempre ou sempre <input type="checkbox"/>
		A maioria das vezes (mais de metade) <input type="checkbox"/>
		Algumas vezes (metade) <input type="checkbox"/>
		Poucas vezes (menos de metade) <input type="checkbox"/>
		Quase nunca ou nunca <input type="checkbox"/>

8.	Nas últimas 4 semanas, qual a <u>dificuldade</u> em ficar lubrificada (húmida) durante a actividade ou relação sexual ?	Sem actividade sexual <input type="checkbox"/>
		Extremamente difícil ou impossível <input type="checkbox"/>
		Muito difícil <input type="checkbox"/>
		Difícil <input type="checkbox"/>
		Ligeiramente difícil <input type="checkbox"/>
		Sem dificuldade <input type="checkbox"/>

9.	Nas últimas 4 semanas, com que <u>frequência</u> manteve a lubrificação (humidade) até completar a actividade ou relação sexual ?	Sem actividade sexual <input type="checkbox"/>
		Quase sempre ou sempre <input type="checkbox"/>
		A maioria das vezes (mais de metade) <input type="checkbox"/>
		Algumas vezes (metade) <input type="checkbox"/>
		Poucas vezes (menos de metade) <input type="checkbox"/>
		Quase nunca ou nunca <input type="checkbox"/>

10.	Nas últimas 4 semanas, qual a <u>dificuldade</u> em manter a lubrificação (humidade) até completar a actividade ou relação sexual ?	Sem actividade sexual <input type="checkbox"/>
		Extremamente difícil ou impossível <input type="checkbox"/>
		Muito difícil <input type="checkbox"/>
		Difícil <input type="checkbox"/>
		Ligeiramente difícil <input type="checkbox"/>
		Sem dificuldade <input type="checkbox"/>

11.	Nas últimas 4 semanas, quando teve estimulação ou relação sexual, com que <u>frequência</u> alcançou o orgasmo (climax)?	Sem actividade sexual <input type="checkbox"/>
		Quase sempre ou sempre <input type="checkbox"/>
		A maioria das vezes (mais de metade) <input type="checkbox"/>
		Algumas vezes (metade) <input type="checkbox"/>
		Poucas vezes (menos de metade) <input type="checkbox"/>
		Quase nunca ou nunca <input type="checkbox"/>

12. Nas últimas 4 semanas, quando teve estimulação ou relação sexual, qual a dificuldade em alcançar o orgasmo (climax)?

- Sem actividade sexual ☐
Extremamente difícil ou impossível ☐
Muito difícil ☐
Difícil ☐
Ligeiramente difícil ☐
Sem dificuldade ☐

13. Nas últimas 4 semanas, qual a satisfação que teve com a sua capacidade em alcançar o orgasmo (climax), durante a actividade ou relação sexual?

- Sem actividade sexual ☐
Muito satisfeita ☐
Moderadamente satisfeita ☐
Igualmente satisfeita e insatisfeita ☐
Moderadamente insatisfeita ☐
Muito insatisfeita ☐

14. Nas últimas 4 semanas, qual a satisfação que teve com o envolvimento emocional durante a actividade entre si e o seu parceiro?

- Sem actividade sexual ☐
Muito satisfeita ☐
Moderadamente satisfeita ☐
Igualmente satisfeita e insatisfeita ☐
Moderadamente insatisfeita ☐
Muito insatisfeita ☐

15. Nas últimas 4 semanas, qual a satisfação que teve com o relacionamento sexual com o seu parceiro?

- Muito satisfeita ☐
Moderadamente satisfeita ☐
Igualmente satisfeita e insatisfeita ☐
Moderadamente insatisfeita ☐
Muito insatisfeita ☐

16. Nas últimas 4 semanas, qual a satisfação que teve com a sua vida sexual?

- Muito satisfeita ☐
Moderadamente satisfeita ☐
Igualmente satisfeita e insatisfeita ☐
Moderadamente insatisfeita ☐
Muito insatisfeita ☐

17.	<i>Nas últimas 4 semanas, qual a frequência com que teve desconforto ou dor durante a penetração vaginal?</i>	<i>Não teve relação sexual</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Quase sempre ou sempre</i> <input type="checkbox"/>
		<i>A maioria das vezes (mais de metade)</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Algumas vezes (metade)</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Poucas vezes (menos de metade)</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Quase nunca ou nunca</i> <input type="checkbox"/>

18.	<i>Nas últimas 4 semanas, qual a frequência com que teve desconforto ou dor após a penetração vaginal?</i>	<i>Não teve relação sexual</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Quase sempre ou sempre</i> <input type="checkbox"/>
		<i>A maioria das vezes (mais de metade)</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Algumas vezes (metade)</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Poucas vezes (menos de metade)</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Quase nunca ou nunca</i> <input type="checkbox"/>

19.	<i>Nas últimas 4 semanas, como avalia o seu nível (grau) de desconforto ou dor durante ou após penetração vaginal?</i>	<i>Não teve relação sexual</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Muito elevado</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Elevado</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Moderado</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Baixo</i> <input type="checkbox"/>
		<i>Muito baixo ou nenhum</i> <input type="checkbox"/>

Muito obrigado por responder a estas questões.

QUESTIONÁRIO SOBRE SINTOMAS SEXUAIS - HOMENS

Estas perguntas são acerca do efeito que os seus problemas de erecção provocaram na sua vida sexual **nas últimas 4 semanas**. Responda às questões da forma mais clara e sincera possível. Responda a cada questão, assinalando apenas uma das opções com uma cruz [X]. Se não tiver a certeza sobre como responder, escolha a resposta que lhe parecer mais próxima da sua realidade.

Na resposta a estas questões recorde as seguintes definições aplicáveis:

* **Relação sexual:** É definida como a penetração vaginal (entrada) na companheira.

** **Actividade sexual:** Inclui relações sexuais, carícias, preliminares e masturbação.

*** **Ejaculação:** É definida como a expulsão de sêmen do pénis (ou sensação de expulsão).

**** **Estimulação sexual:** Inclui situações como um jogo amoroso com a companheira, ver imagens eróticas, etc.

0. Número de Investigação:

--	--	--

1. **Nas últimas 4 semanas**, quantas vezes conseguiu ter uma erecção durante a actividade sexual**?

Não tive actividade sexual ☐

Sempre ou quase sempre ☐

A maior parte das vezes (muito mais mais de metade das vezes) ☐

Algumas vezes (cerca de metade das vezes) ☐

Poucas vezes (muito menos de metade das vezes) ☐

Quase nunca ou nunca ☐

2. **Nas últimas 4 semanas**, quando teve erecções com a ajuda de estimulação sexual****, quantas vezes é que essas erecções foram suficientemente rígidas para permitir a penetração?

Não tive actividade sexual ☐

Sempre ou quase sempre ☐

A maior parte das vezes (muito mais mais de metade das vezes) ☐

Algumas vezes (cerca de metade das vezes) ☐

Poucas vezes (muito menos de metade das vezes) ☐

Quase nunca ou nunca ☐

* **Relação sexual:** É definida como a penetração vaginal (entrada) na companheira.

** **Actividade sexual:** Inclui a relação sexual, as carícias, os preliminares e a masturbação.

*** **Ejaculação:** É definida como a expulsão de sêmen do pénis (ou sensação de expulsão).

**** **Estimulação sexual:** Inclui situações como um jogo amoroso com a companheira, ver imagens eróticas, etc.

As 3 perguntas que se seguem são acerca das erecções que poderá ter tido durante a relação sexual*.

3. **Nas últimas 4 semanas, quando tentou ter relações sexuais*, quantas vezes conseguiu penetrar (entrar) a sua companheira?**

Não tentei ter relações sexuais ☐

Sempre ou quase sempre ☐

A maior parte das vezes (muito mais de metade das vezes) ☐

Algumas vezes (cerca de metade das vezes) ☐

Poucas vezes (muito menos de metade das vezes) ☐

Quase nunca ou nunca ☐

4. **Nas últimas 4 semanas, durante as relações sexuais* quantas vezes conseguiu manter a sua erecção depois de ter penetrado (entrado) a sua companheira?**

Não tentei ter relações sexuais ☐

Sempre ou quase sempre ☐

A maior parte das vezes (muito mais de metade das vezes) ☐

Algumas vezes (cerca de metade das vezes) ☐

Poucas vezes (muito menos de metade das vezes) ☐

Quase nunca ou nunca ☐

5. **Nas últimas 4 semanas, durante as relações sexuais* que dificuldade teve em manter a erecção até ao fim da relação sexual?**

Não tentei ter relações sexuais ☐

Tive imensa dificuldade ☐

Tive muita dificuldade ☐

Tive dificuldade ☐

Tive alguma dificuldade ☐

Não tive dificuldade ☐

6. **Nas últimas 4 semanas, quantas vezes tentou ter relações sexuais*?**

Não fiz nenhuma tentativa ☐

1-2 tentativas ☐

3-4 tentativas ☐

5-6 tentativas ☐

7-10 tentativas ☐

Mais de 11 tentativas ☐

* Relação sexual: É definida como a penetração vaginal (entrada) na companheira.

** Actividade sexual: Inclui a relação sexual, as carícias, os preliminares e a masturbação.

*** Ejaculação: É definida como a expulsão de sêmen do pénis (ou sensação de expulsão).

**** Estimulação sexual: Inclui situações como um jogo amoroso com a companheira, ver imagens eróticas, etc.

7.	Nas últimas 4 semanas, quando tentou ter relações sexuais*, quantas vezes é que foi satisfatório para si?
	Não tentei ter relações sexuais <input type="checkbox"/>
	Sempre ou quase sempre <input type="checkbox"/>
	A maior parte das vezes (muito mais de metade das vezes) <input type="checkbox"/>
	Algumas vezes (cerca de metade das vezes) <input type="checkbox"/>
	Poucas vezes (muito menos de metade das vezes) <input type="checkbox"/>
	Quase nunca ou nunca <input type="checkbox"/>

8.	Nas últimas 4 semanas, quanto prazer é que obteve nas suas relações sexuais*?
	Não tive relações sexuais <input type="checkbox"/>
	Muitíssimo prazer <input type="checkbox"/>
	Muito prazer <input type="checkbox"/>
	Bastante prazer <input type="checkbox"/>
	Pouco prazer <input type="checkbox"/>
	Não tive qualquer prazer <input type="checkbox"/>

9.	Nas últimas 4 semanas, quando teve estimulações sexuais**** ou relações sexuais*, quantas vezes teve ejaculação***?
	Não tive estimulações ou relações sexuais <input type="checkbox"/>
	Sempre ou quase sempre <input type="checkbox"/>
	A maior parte das vezes (muito mais de metade das vezes) <input type="checkbox"/>
	Algumas vezes (cerca de metade das vezes) <input type="checkbox"/>
	Poucas vezes (muito menos de metade das vezes) <input type="checkbox"/>
	Quase nunca ou nunca <input type="checkbox"/>

10.	Nas últimas 4 semanas, quando teve estimulações sexuais**** ou relações sexuais*, com que frequência sentiu um orgasmo com ou sem ejaculação***?
	Não tive estimulações ou relações sexuais <input type="checkbox"/>
	Sempre ou quase sempre <input type="checkbox"/>
	A maior parte das vezes (muito mais de metade das vezes) <input type="checkbox"/>
	Algumas vezes (cerca de metade das vezes) <input type="checkbox"/>
	Poucas vezes (muito menos de metade das vezes) <input type="checkbox"/>
	Quase nunca ou nunca <input type="checkbox"/>

* Relação sexual: É definida como a penetração vaginal (entrada) na companheira.

** Actividade sexual: Inclui a relação sexual, as carícias, os preliminares e a masturbação.

*** Ejaculação: É definida como a expulsão de sêmen do pênis (ou sensação de expulsão).

**** Estimulação sexual: Inclui situações como um jogo amoroso com a companheira, ver imagens eróticas, etc.

As 2 perguntas que se seguem são acerca do desejo sexual. Vamos definir desejo sexual como uma sensação que pode incluir o ter vontade de ter uma experiência sexual (por exemplo masturbação ou relações sexuais*), pensar em sexo, ou o sentimento de frustração devido à falta de sexo.

11. Nas últimas 4 semanas, quantas vezes sentiu desejo sexual?

- Sempre ou quase sempre* ☐
A maior parte das vezes (muito mais vezes de metade das vezes) ☐
Algumas vezes (cerca de metade das vezes) ☐
Poucas vezes (muito menos de metade das vezes) ☐
Quase nunca ou nunca ☐

12. Nas últimas 4 semanas, como classificaria o nível do seu desejo sexual?

- Muito elevado* ☐
Elevado ☐
Moderado ☐
Baixo ☐
Muito baixo ou nenhum ☐

* Relação sexual: É definida como a penetração vaginal (entrada) na companheira.

--- Actividade sexual: Inclui a relação sexual, as carícias, os preliminares e a masturbação.

**** Ejaculação: É definida como a expulsão de sêmen do pênis (ou sensação de expulsão).

***** Estimulação sexual: Inclui situações como um jogo amoroso com a companheira, ver imagens eróticas, etc.

QUESTIONÁRIO SOBRE SINTOMAS URINÁRIOS - MULHERES

Estamos a tentar saber, com rigor, que tipo de sintomas urinários tem, e também qual o grau em que estes sintomas constituem um problema. Ficaríamos muito gratos se nos ajudasse, preenchendo este questionário. Por favor, responda às duas partes de cada pergunta, pensando nas queixas que teve DURANTE O ÚLTIMO MÊS. Comece a responder na questão 2.

1. Número de Investigação:

--	--	--

2a. Quantas vezes tem de urinar, em média, durante o dia?

1 a 6 vezes ☐ 0

7 a 8 vezes ☐ 1

9 a 10 vezes ☐ 2

11 a 12 vezes ☐ 3

13 ou mais vezes ☐ 4

2b. Em que medida isso constitui um problema para si?

Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema

é um grave problema

3a. Quantas vezes se levanta de noite, em média, para urinar?

nenhuma ☐ 0

uma ☐ 1

duas ☐ 2

três ☐ 3

quatro ou mais ☐ 4

3b. Em que medida isso constitui um problema para si?

Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema

é um grave problema

4a. Acontece-lhe ter de correr para a casa de banho para urinar?

nunca ☐ 0

ocasionalmente ☐ 1

por vezes ☐ 2

a maior parte das vezes ☐ 3

todas as vezes ☐ 4

4b. Em que medida isso constitui um problema para si?

Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema

é um grave problema

5a.	Acontece-lhe perder urina antes de chegar à casa de banho?		nunca	<input type="checkbox"/>	0							
			ocasionalmente	<input type="checkbox"/>	1							
			por vezes	<input type="checkbox"/>	2							
			a maior parte das vezes	<input type="checkbox"/>	3							
			todas as vezes	<input type="checkbox"/>	4							
5b.	Em que medida isso constitui um problema para si? <i>Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)</i>											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	não é problema											é um grave problema

6a.	Tem dores na bexiga?		nunca	<input type="checkbox"/>	0							
			ocasionalmente	<input type="checkbox"/>	1							
			por vezes	<input type="checkbox"/>	2							
			a maior parte das vezes	<input type="checkbox"/>	3							
			todas as vezes	<input type="checkbox"/>	4							
6b.	Em que medida isso constitui um problema para si? <i>Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)</i>											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	não é problema											é um grave problema

7a.	Quantas vezes perdeu urina?		nunca	<input type="checkbox"/>	0							
			ocasionalmente	<input type="checkbox"/>	1							
			por vezes	<input type="checkbox"/>	2							
			a maior parte das vezes	<input type="checkbox"/>	3							
			todas as vezes	<input type="checkbox"/>	4							
7b.	Em que medida isso constitui um problema para si? <i>Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)</i>											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	não é problema											é um grave problema

8a.	Perde urina quando faz esforço físico, se mexe ativamente, tosse ou espirra?		nunca	<input type="checkbox"/>	0							
			ocasionalmente	<input type="checkbox"/>	1							
			por vezes	<input type="checkbox"/>	2							
			a maior parte das vezes	<input type="checkbox"/>	3							
			todas as vezes	<input type="checkbox"/>	4							
8b.	Em que medida isso constitui um problema para si? <i>Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)</i>											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	não é problema											é um grave problema

9a. Alguma vez perdeu urina, sem razão aparente e sem sentir necessidade de urinar?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

9b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

10. Qual a quantidade de urina que perde?

sem perda de urina ☐ 0
cueca húmida ☐ 1
cueca molhada ☐ 2
molha a roupa exterior ☐ 3
escorre pela calça ou molha o chão ☐ 4

11a. Tem de esperar algum tempo para começar a urinar?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

11b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

12a. Tem de fazer força para começar a urinar?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

12b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

13a. Pára e recomeça mais de uma vez enquanto está a urinar?										
nunca	<input type="checkbox"/> 0									
ocasionalmente	<input type="checkbox"/> 1									
por vezes	<input type="checkbox"/> 2									
a maior parte das vezes	<input type="checkbox"/> 3									
todas as vezes	<input type="checkbox"/> 4									
13b. Em que medida isso constitui um problema para si? <i>Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)</i>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
não é problema					é um grave problema					

14a. Perde urina enquanto está a dormir?										
nunca	<input type="checkbox"/> 0									
ocasionalmente	<input type="checkbox"/> 1									
por vezes	<input type="checkbox"/> 2									
a maior parte das vezes	<input type="checkbox"/> 3									
todas as vezes	<input type="checkbox"/> 4									
14b. Em que medida isso constitui um problema para si? <i>Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)</i>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
não é problema					é um grave problema					

15a. Acha que a força do seu jacto urinário é...?										
normal/não diminuída	<input type="checkbox"/> 0									
ligeiramente diminuída	<input type="checkbox"/> 1									
moderadamente diminuída	<input type="checkbox"/> 2									
acentuadamente diminuída	<input type="checkbox"/> 3									
sem fluxo urinário	<input type="checkbox"/> 4									
15b. Em que medida isso constitui um problema para si? <i>Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)</i>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
não é problema					é um grave problema					

16. Alguma vez não conseguiu urinar, tendo sido necessário ser algaliada ?	
não	<input type="checkbox"/> 0
sim, uma vez	<input type="checkbox"/> 1
sim, duas vezes	<input type="checkbox"/> 2
sim, mais de duas vezes	<input type="checkbox"/> 3

17a. Tem uma sensação de ardor quando urina?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

17b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

18a. Com que frequência tem a sensação de que a sua bexiga não se esvaziou completamente depois de ter urinado?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

18b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

19. Consegue, de forma voluntária, parar de urinar durante a micção ?

sim, facilmente ☐ 0
sim, com dificuldade ☐ 1
não, não consigo parar de urinar ☐ 2

Muito obrigado por responder a estas questões.

QUESTIONÁRIO SOBRE SINTOMAS URINÁRIOS - HOMENS

Estamos a tentar saber, com rigor, que tipo de sintomas urinários tem, e também qual o grau em que estes sintomas constituem um problema. Ficariamos muito gratos se nos ajudasse, preenchendo este questionário. Por favor, responda às duas partes de cada pergunta, pensando nas queixas que teve DURANTE O ÚLTIMO MÊS. Comece a responder na questão 2.

1. Número de Investigação:

--	--	--

2a. Quantas vezes tem de urinar, em média, durante o dia?

- 1 a 6 vezes ☐ 0
7 a 8 vezes ☐ 1
9 a 10 vezes ☐ 2
11 a 12 vezes ☐ 3
13 ou mais vezes ☐ 4

2b. Em que medida isso constitui um problema para si?

Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

3a. Quantas vezes se levanta de noite, em média, para urinar?

- nenhuma ☐ 0
uma ☐ 1
duas ☐ 2
três ☐ 3
quatro ou mais ☐ 4

3b. Em que medida isso constitui um problema para si?

Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

4a. Acontece-lhe ter de correr para a casa de banho para urinar?

- nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

4b. Em que medida isso constitui um problema para si?

Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

5a. Acontece-lhe perder urina antes de chegar à casa de banho?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

5b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

6a. Tem dores na bexiga?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

6b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

7a. Perde urina quando tosse ou espirra?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

7b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

8a. Alguma vez perdeu urina, sem razão aparente e sem sentir necessidade de urinar?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

8b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

9a. Tem de esperar algum tempo para começar a urinar?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

9b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

10a. Tem de fazer força para começar a urinar?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

10b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

11a. Tem de fazer força para continuar a urinar?

nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

11b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

12a. Geralmente urina de pé, ou só consegue sentado?

de pé ☐ 0
sentado ☐ 1

12b. Em que medida isso constitui um problema para si?
Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

17a. Tem uma sensação de ardor quando urina?

- nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

17b. Em que medida isso constitui um problema para si?

Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

18a. Com que frequência tem a sensação de que a sua bexiga não se esvaziou completamente depois de ter urinado?

- nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

18b. Em que medida isso constitui um problema para si?

Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

19a. O seu jacto termina a pingar?

- nunca ☐ 0
ocasionalmente ☐ 1
por vezes ☐ 2
a maior parte das vezes ☐ 3
todas as vezes ☐ 4

19b. Em que medida isso constitui um problema para si?

Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
não é problema é um grave problema

23a.	Precisa de voltar a urinar (no espaço de 15 minutos) após ter pensado que tinha acabado de urinar?	nunca	<input type="checkbox"/>	0									
		ocasionalmente	<input type="checkbox"/>	1									
		por vezes	<input type="checkbox"/>	2									
		a maior parte das vezes	<input type="checkbox"/>	3									
		todas as vezes	<input type="checkbox"/>	4									
23b.	Em que medida isso constitui um problema para si? <i>Por favor, coloque um círculo no número entre 0 (não é problema) e 10 (é um grave problema)</i>												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
		não é problema						é um grave problema					

24.	Alguma vez não conseguiu urinar, tendo sido necessário ser algaliado ?	não	<input type="checkbox"/>	0
		sim, uma vez	<input type="checkbox"/>	1
		sim, duas vezes	<input type="checkbox"/>	2
		sim, mais de duas vezes	<input type="checkbox"/>	3

Muito obrigado por responder a estas questões.

FOLHETO INFORMATIVO DO ESTUDO



Que riscos acrescidos vou ter por participar neste estudo?

Não vai ter nenhum risco nem despesa acrescida. Ser-lhe-á pedido que preencha dois questionários antes da realização do estudo urodinâmico. O preenchimento dos questionários será anónimo e confidencial.

O estudo urodinâmico ser-lhe-ia pedido mesmo que não participasse no estudo.

Todos os dados requeridos serão confidenciais.

Quem está a realizar o estudo?

O estudo está a ser realizado por um estudante, de nome Bruno Pombo Ferreira da Silva, no âmbito do seu Mestrado Integrado em Medicina, sob a orientação de professores e médicos deste hospital.

Contatos:

Bruno Pombo Ferreira da Silva

N.º: (+351) 967565149

E-mail: Imed05001@icbas.up.pt



Paramiloidose

Estudo de Investigação

Manifestações Urológicas e Urodinâmicas precoces no doente com PAF tipo 1 (ATTR V30M) neurologicamente assintomático

Hospital Geral de Santo António

- Unidade Clínica de Paramiloidose
- Unidade de Uroginecologia e Neurourologia

Universidade do Porto

- Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar

Quem descobriu a Paramiloidose?

Quem descobriu a Paramiloidose foi um neurologista do Hospital Geral de Santo António, o Prof. Dr. Corino de Andrade, em 1952.



O que é a Paramiloidose?

A Paramiloidose é uma doença genética, neurodegenerativa, que afeta os nervos e que causa múltiplos sintomas neurológicos, entre os quais, manifestações do foro urológico:

- Sintomas urinários (da bexiga);
- Impotência no homem;
- Disfunção sexual na mulher

Onde e quem pode ter a doença?

A doença está descrita em muitos países do mundo, mas o principal foco é em Portugal.

A doença surge nas pessoas que apresentam pelo menos uma mutação genética (ATTR V30M) e é transmissível geneticamente.



Como se transmite a Paramiloidose?

A paramiloidose é de transmissão genética e tem um cariz autossómico dominante. Transmite-se de pais para filhos. Exige aconselhamento médico. O diagnóstico é feito por estudo genético.

Há tratamento?

O tratamento é sempre definido em consonância com o seu neurologista. Até ao momento, só se consegue tratar a doença através de transplante hepático. No futuro, talvez surjam medicamentos eficazes que evitem que a doença progrida.

Porquê participar neste estudo?

Pensa-se que os sintomas urológicos e as alterações nos exames urodinâmicos surjam precocemente na Paramiloidose, mesmo antes de ter outros sintomas neurológicos.

Participando neste estudo, estará a ajudar a perceber o quanto isto é verdade, e permitirá a que os neurologistas e urologistas estejam mais precavidos em relação ao início sintomático da sua doença.

CONSENTIMENTO INFORMADO

MANIFESTAÇÕES UROLÓGICAS E URODINÂMICAS PRECOCES DO DOENTE COM PAF TIPO I (ATTR V30M) NEUROLOGICAMENTE ASSINTOMÁTICO

Eu, abaixo-assinado, fui informado(a) de que o Estudo de Investigação acima mencionado se destina a estudar as manifestações urológicas e urodinâmicas nos doentes com PAF tipo I neurologicamente assintomáticos.

Sei que neste estudo está prevista o preenchimento de dois questionários que envolvem a resposta a questões sensíveis, tendo-me sido garantida a confidencialidade e o anonimato na resposta. Também sei que terei que realizar um estudo urodinâmico, requerido no âmbito clínico, tendo-me sido explicado que não terei riscos acrescidos por estar a participar no estudo.

Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos participantes neste estudo são confidenciais.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este fato.

Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado.

Concordo que seja efetuado o exame requerido no âmbito clínico e em preencher os questionários que fazem parte deste estudo.

Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

Nome do Participante no estudo:

Data	Assinatura
___/___/201___	_____

Nome do Médico Responsável:

Data	Assinatura
___/___/201___	_____

FOLHA DE ROSTO

TÍTULO

MANIFESTAÇÕES UROLÓGICAS E URODINÂMICAS PRECOSES DO DOENTE COM PAF TIPO I
(ATTR V30M) NEUROLOGICAMENTE ASSINTOMÁTICO

CLASSIFICAÇÃO

Trabalho Académico de Investigação ■

Não conferidor de grau ☐ Conferidor de grau ■ (Licenciatura ☐ Mestrado ■ Doutoramento ☐)

Projeto de Investigação ☐

Ensaio Clínico ☐ (Medicamentos ☐ Dispositivos médicos ☐)

Outro ☐ Qual?

VERSÃO

Novo ■ Modificação / Adenda ☐ Prolongamento ☐

CALENDARIZAÇÃO

Data início: Julho de 2011 Data conclusão: Fevereiro de 2012 PRAZO A CUMPRIR:

ALUNOS E ORIENTADORES

Aluno

BRUNO POMBO FERREIRA DA SILVA; UNIVERSIDADE DO PORTO/INSTITUTO CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR; MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA, 5.º ANO;
bruno_pf_silva@hotmail.com , (+351) 967565149.

Orientadores

ORIENTADOR: MÁRIO JOÃO, MÉDICO, UROLOGISTA, UNIDADE DE URO-GINECOLOGIA E NEURO-UROLOGIA, SERVIÇO DE UROLOGIA, DEPARTAMENTO DE CIRURGIA;
majorigo@gmail.com

CO-ORIENTADOR: TERESA COELHO, MÉDICA, NEUROLOGISTA / NEUROFISIOLOGISTA, UNIDADE CLÍNICA DE PARAMILOIDOSE, DEPARTAMENTO DO SISTEMA NERVOSO E ORGÃOS DOS SENTIDOS; tcoelho@netcabo.pt

Supervisor

MARGARIDA LIMA, UNIVERSIDADE DO PORTO/INSTITUTO CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR; MÉDICA, IMUNOHEMOTERAPEUTA, DOCENTE DA DISCIPLINA DE INICIAÇÃO À INVESTIGAÇÃO CLÍNICA, DIRETORA DO DEPARTAMENTO DE ENSINO E INVESTIGAÇÃO DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO, DOUTORADA; mmc.lima@clix.pt , (+351) 966 327 115

PROMOTOR O próprio ■ Outro ☐

INSTITUIÇÕES E SERVIÇOS

Unidades, Departamentos e Serviço do CHP

UNIDADE DE URO-GINECOLOGIA E NEURO-UROLOGIA, SERVIÇO DE UROLOGIA, DEPARTAMENTO DE CIRURGIA.
UNIDADE CLÍNICA DE PARAMILOIDOSE, DEPARTAMENTO DO SISTEMA NERVOSO E ORGÃOS DOS SENTIDOS.

Outras Instituições intervenientes

CARACTERÍSTICAS do estudo

Alvo do estudo

Animais ☐ Humanos ☒
Multicêntrico ☐ Institucional ☒

Natureza do estudo

Clínico ☒ Terapêutico ☐
Epidemiológico ☐ Laboratorial ☒
Rev. literatura ☐ Rev. casuística ☐

Países / Instituições envolvidos

Multinacional ☐ Nacional ☒

Características do estudo (desenho)

Descritivo ☐ Analítico ☒
Observacional ☒ Experimental ☐
Transversal ☒ Longitudinal ☐
Retrospectivo ☐ Prospetivo ☐

Participantes

Existência de grupo controlo: Não ☒ Sim ☐

Seleção dos Participantes:

Aleatória ☐ Não aleatória ☒

Estudos observacionais:

Tipo: Caso-controlo ☐ Coorte ☐ Outro ☒

Estudos experimentais:

Conhecimento: Aberto ☐ Cego ☐ (Duplamente cego ☐)

Ensaio Clínico: Fase I ☐ Fase II ☐ Fase III ☐ Fase IV ☐

Outros aspetos relevantes para a apreciação do estudo:

Participação de grupos vulneráveis Não ☒ Sim ☐ (Crianças ☐ Grávidas ☐ Outros:)
Convocação de doentes / participantes Não ☒ Sim ☐ (especificamente para participar no Estudo de Investigação)
Consentimento informado Não ☐ Sim ☒ (Carta a solicitar dispensa: Não ☒ Sim ☐)
Realização de inquéritos / questionários Não ☐ Sim ☒ (Contato entre Investigadores e Participantes: Não ☐ Sim ☒)
Realização de entrevistas Não ☐ Sim ☒
Colheita de produtos biológicos Não ☒ Sim ☐ (No CHP ☐ Noutro local ☐
(Não anonimizados ☐ Anonimizados ☐
(Anonimização reversível ☐ irreversível ☐)
Armazenamento de produtos biológicos Não ☒ Sim ☐ (No CHP ☐ Noutro local ☐)
Criação de bancos de produtos biológicos. Não ☒ Sim ☐ (No CHP ☐ Noutro local ☐) (ADN ☐ Outros ☐
(Não anonimizados ☐ Anonimizados ☐)
Realização de exames / análises Não ☐ Sim ☒ (No CHP ☒ Noutro local ☐)
Realização de estudos genéticos Não ☐ Sim ☒ (No CHP ☒ Noutro local ☐)
Recolha de dados Não ☐ Sim ☒ (Dados clínicos ☒ Dados laboratoriais:
analíticos ☒ / imagem ☐)
Criação de bases de dados Não ☒ Sim ☐ (Não anonimizadas ☐ Anonimizadas ☐)
Saída para outras instituições Não ☒ Sim ☐ (Produtos biológicos ☐ Dados ☐
(Públicas ☐ Privadas ☐ Nacionais ☐
Estrangeiras ☐)
(Anonimização dos produtos biológicos /
dados saídos ☐)

ORÇAMENTO E FINANCIAMENTO

Orçamento total: 1150,00 Euros Contrato financeiro em anexo: Não ☒ Sim ☐
Financiamento: Interno (CHP) 0,00 Euros Externo (Outros) 1150,00 Euros
Entidade(s) financiadora(s): Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar

INDICADORES

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Data: Assinatura do proponente (Investigador Responsável / Aluno):
/ /11 _____

PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL

Trabalho Académico de Investigação: **Manifestações urológicas e urodinâmicas precoces do doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático**

Exmo Senhor Presidente do Conselho de Administração do CHP, Dr. Pedro Esteves

Bruno Pombo Ferreira da Silva, na qualidade de aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/HSA, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

/ /11

Assinatura

Exma Senhora Presidente da Comissão de Ética do CHP, Dr.^a Luísa Bernardo

Bruno Pombo Ferreira da Silva, na qualidade de aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/HSA, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

/ /11

Assinatura

Exma Senhora Diretora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP,

Prof. Doutora Margarida Lima

Bruno Pombo Ferreira da Silva, na qualidade de aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/HSA, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. a autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

/ /11

Assinatura

Trabalho Académico de Investigação: **Manifestações urológicas e urodinâmicas precoces do doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático**

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Diretivo do ICBAS-UP, Prof. Doutor António Sousa Pereira

Bruno Pombo Ferreira da Silva, na qualidade de aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/HSA, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. a atribuição de 1150 € (mil cento e cinquenta euros) da Bolsa de Iniciação à Investigação Clínica ICBAS/HSA, para financiar o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o orçamento apresentado.

Data

/ /11

Assinatura

TERMOS DE AUTORIZAÇÃO LOCAL

Trabalho Académico de Investigação: **Manifestações urológicas e urodinâmicas precoces do doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático**

Departamentos

Na qualidade de Diretor de Departamento, declaro que autorizo a execução do Estudo de Investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Departamento	Nome do Diretor	Data	Assinatura
Cirurgia	Dr. António Freitas	.../.../11	_____
Doenças do Sistema Nervoso e Órgãos dos Sentidos	Doutor Bastos Lima	.../.../11	_____

Serviços e Unidades

Na qualidade de Diretor de Serviço, declaro que autorizo a execução do Estudo de Investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Serviço	Nome do Diretor	Data	Assinatura
Urologia	Dr. Avelino Fraga	.../.../11	_____
Unidade Clínica de Paramiloidose	Dr. ^a Teresa Coelho	.../.../11	_____

TERMOS DE RESPONSABILIDADE

Trabalho Académico de Investigação: **Manifestações urológicas e urodinâmicas precoces do doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático**

Estudante

Eu, abaixo-assinado, BRUNO POMBO FERREIRA DA SILVA, na qualidade de aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-UP, declaro que durante a realização do estudo de investigação acima mencionado, respeitarei as normas éticas e deontológicas, que a identificação dos doentes não será revelada e que os dados necessários para a realização do trabalho serão mantidos anónimos e não serão utilizados para qualquer outro fim.

Data
/ /11

Assinatura

Orientador

Eu, abaixo-assinado, MÁRIO JOÃO GOMES, médico especialista em Urologia do Serviço de Urologia do CHP-HSA, na qualidade de Investigador Responsável no CHP-HSA e de Orientador de BRUNO POMBO FERREIRA DA SILVA, aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-HSA, declaro assumir a liderança científica do estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados e com as normas internas da Instituição. Declaro ainda que me comprometo a acompanhar o aluno nas diferentes fases da sua realização do estudo, responsabilizando-me por orientar a execução do trabalho, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Data
/ /11

Assinatura

Co-Orientador

Eu, abaixo-assinado, TERESA COELHO, médica especialista em Neurologia da Unidade Clínica de Paramiloidose do CHP-HSA, na qualidade de Co-Orientadora de BRUNO POMBO FERREIRA DA SILVA, aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-HSA, declaro que me comprometo a acompanhar o aluno nas diferentes fases de realização do estudo de investigação acima mencionado, responsabilizando-me por co-orientar a execução do trabalho, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Data
/ /11

Assinatura

Trabalho Académico de Investigação: **Manifestações urológicas e urodinâmicas precoces do doente com PAF tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomático**

Supervisora/Regente da Disciplina

Eu, abaixo-assinado, MARGARIDA LIMA, na qualidade de professora responsável pela Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-HSA, declaro que me comprometo a acompanhar o aluno BRUNO POMBO FERREIRA DA SILVA, nas fases de realização do estudo de investigação acima mencionado, responsabilizando-me por supervisionar a execução do trabalho no âmbito da referida disciplina, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Data

/ /11

Assinatura

RELATÓRIO DE EXECUÇÃO

INTRODUÇÃO

Entre o dia 01 de Outubro de 2011 e 23 de Fevereiro de 2012, foi executado o projeto de investigação previamente aprovado no Centro Hospitalar do Porto. O referido projeto envolveu a colaboração da Unidade Clínica de Paramiloidose e da Unidade de Uroginecologia/Neurourologia e de todos os investigadores já referidos. Este tinha como principais objetivos: descrever quais as manifestações urológicas e urodinâmicas dos doentes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) tipo I (ATTR V30M) neurologicamente assintomática, caracterizar os sintomas do trato do urinário baixo e as alterações da função sexual, caracterizar as manifestações urodinâmicas e relacionar as manifestações urológicas e urodinâmicas com o tempo de evolução da doença. Tendo em conta o carácter de estudo piloto desta investigação, serão caracterizados os doentes estudados, descritos e discutidos os resultados mais relevantes.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo incidiu sobre doentes com PAF Tipo I com exame neurológico normal, recrutados a partir da Consulta de Paramiloidose da Unidade Clínica de Paramiloidose do Centro Hospitalar do Porto.

Os doentes foram selecionados no estudo por um neurologista, que verificava os critérios de inclusão (diagnóstico genético de mutação ATTR V30M, idade compreendida entre os 18 e os 50 anos, exame neurológico normal, grau de escolaridade $\geq 4.^\circ$ ano) e alguns dos critérios de exclusão (doenças associadas a neuropatia periférica, doenças do sistema nervoso central, prolapso do disco intervertebral, HIV positivo, hepatite C e B ativa, insuficiência hepática, insuficiência renal, doenças imunológicas e doença psiquiátrica). Na Unidade de Uroginecologia/Neurourologia, com a colaboração de um urologista, foram avaliados os restantes critérios de exclusão (história de cirurgia ginecológica, pélvica ou retroperitoneal, cistocelo, prolapso uterino, retocelo, enterocelo, alterações anatómicas ou estruturais penianas). Os doentes que preenchiam os critérios de elegibilidade foram informados sobre o estudo, tendo-lhes sido fornecido um folheto informativo e solicitada a participação. Aos doentes que aceitaram participar no estudo foi solicitada a assinatura do termo de consentimento informado.

A história clínica foi registada em formulário próprio, avaliando o início dos sintomas do trato urinário baixo, a sensibilidade vesical, número de infeções urinárias sintomáticas, história ginecológica, fatores de risco cardiovasculares, fármacos atuais, peso e altura.

Os sintomas do trato urinário baixo e os sintomas do foro sexual foram avaliados com base na versão portuguesa do questionário ICIQ-MLUTS-LF[®] (1-72 pontos)¹ e IIEF[®] (5-75 pontos)^{2,3} para o género masculino e ICIQ-FLUTS-LF[®] (0-69 pontos)⁴ e FSFI[®] (2-36 pontos)^{5,6} para o género feminino, respetivamente.

No que respeita ao trato urinário baixo, foram avaliados os seguintes sintomas: frequência urinária, nictúria, urgência urinária, hesitação, esforço abdominal, intermitência, enurese noturna, diminuição da força do jato urinário, retenção urinária, disúria, sensação de esvaziamento incompleto, dor suprapúbica, incontinência urinária de urgência e de esforço. Foram considerados como positivos os sintomas do trato urinário baixo para um valor ≥ 2 . Os questionários relativos aos sintomas do trato urinário baixo foram categorizados em 4 grupos de 5 em 5 pontos. Para o questionário ICIQ-MLUTS-LF[®] definiram-se Grupo 1 (1-5 pontos); Grupo 2 (6-10 pontos); Grupo 3 (11-15 pontos); Grupo 4 (≥ 16 pontos). Para o questionário ICIQ-FLUTS-LF[®] definiram-se Grupo 1 (0-4 pontos); Grupo 2 (5-9 pontos); Grupo 3 (10-14 pontos); Grupo 4 (≥ 15 pontos).

No que diz respeito aos sintomas do foro sexual, para a mulher foi avaliado o desejo (1,2-6 pontos), a excitação (0-6 pontos), a lubrificação (0-6 pontos), o orgasmo (0-6 pontos), a satisfação (0,8-6 pontos) e a dor (0-6 pontos). Para o homem foi pesquisado a função erétil (1-30 pontos), a função orgásmica (0-10 pontos), o desejo sexual (2-10 pontos), satisfação na penetração (0-15 pontos) e a satisfação global (2-10 pontos). Foi calculado o grau de disfunção sexual de acordo com o método de cálculo proposto para cada questionário. Para a mulher foi definido como valor normal um valor superior a 26 pontos.^{5,6} No homem foi categorizada a disfunção erétil em disfunção erétil severa (1-10 pontos), moderada (11-16 pontos), ligeira a moderada (17-21 pontos), ligeira (22-25 pontos) e nenhuma (26-30 pontos).^{2,3}

O estudo urodinâmico envolveu a urofluxometria através dum fluxómetro de peso MMS-Solar Silver®, para volumes totais iguais ou superiores a 150 ml. Foram recolhidas as variáveis tempo no fluxo máximo (TQmáx), fluxo máximo (Qmáx), fluxo médio (Qave), volume total (Vtotal), tempo miccional (Tmiccional) e o padrão de fluxo. O volume residual foi avaliado por cateterização vesical e respetiva aspiração da urina, após urofluxometria. Foi considerado um valor discriminativo para Qmáx ≥ 15 ml/s e Qave ≥ 10 ml/s.^{7,8} O padrão de fluxo foi definido como normal (em forma de sino), em planalto ou intermitente.

A cistometria foi realizada de acordo com o protocolo da Unidade de Uroginecologia/Neurourologia, com o sistema MMS-Solar Silver®, usando uma sonda vesical 9fr, a uma velocidade de 50 ml/min de água destilada à temperatura ambiente. Foram recolhidas as variáveis: pressão basal, volume e pressão ao primeiro desejo de urinar, capacidade vesical máxima, presença de hiperatividade do detrusor, *compliance* vesical e *abdominal leak point pressure* (ALPP). Na cistometria de esvaziamento foi avaliado o TQmáx, Qmáx, pressão máxima do detrusor (Pdet máx) e a presença de dissinergia vesico-esfincteriana. Foi considerado um valor discriminativo de *compliance* vesical ≥ 10 ml/cm H₂O.⁹ Para a Pdet máx foi definido um valor discriminativo ≥ 30 ml/s relativamente ao género masculino⁷ e de ≥ 20 ml/s para o género feminino.⁹ Os doentes foram definidos num padrão obstrutivo ou hipoativo de acordo com a escala de Schafer. Contudo, apesar desta escala não estar validada para o género feminino será utilizada tendo em conta esta limitação.¹⁰ O estudo vídeourodinâmico não foi requerido a nenhum doente. O estudo urodinâmico foi validado por um urologista.

RESULTADOS

Foram estudados 18 doentes (18% da amostra prevista), 10 mulheres (55%) e 8 homens (45%), com uma média de idades de $33,4 \pm 6,9$ anos. Dez doentes (55%) não apresentavam fatores de risco cardiovascular, com 5 doentes (28%) a referirem hábitos tabágicos, 2 doentes (11%) a apresentarem dislipidemia, 2 doentes (11%) a apresentarem hipertensão arterial, 1 doente (6%) a apresentar bloqueio aurículo-ventricular com *pacemaker*, 1 doente a apresentar angina *pectoris*. Um doente (6%) referiu rinite alérgica.

Em relação à terapêutica em curso, 6 doentes não realizavam qualquer terapêutica, 8 mulheres (80%) estavam medicadas com anticoncepcionais orais combinados, 2 doentes (11%) com antidepressivos (escitalopam ou clomipramina), 2 doentes (11%) com um antihipertensor (amlodipina ou telmisartan), 3 doentes (17%) com benzodiazepina (alprazolam ou clonazepam), 1 doente (6%) com pregabalina, 1 doente (6%) com pantoprazol e 1 doente (6%) com pancreatina. Os antidepressivos, antihipertensores, benzodiazepinas e pregabalina estavam distribuídos por 3 doentes (17%).

Das 10 mulheres estudadas, 9 (90%) apresentavam ciclos regulares com uma média de duração de 29,2 dias (DP 1,2 dias), uma média de idade de menarca de 12,8 anos (DP 1,8 anos) e um cataménio de média de 5 dias (DP 1,3 dias). Em relação ao número de gestações 4 mulheres (40%) eram nulíparas, 3 mulheres (30%) GESTA I, 2 mulheres (20%) GESTA II e 1 mulher GESTA III. Das 6 mulheres que tiveram alguma gestação, 50% (3 mulheres) apresentaram PARA I e 50% (3 mulheres) apresentaram PARA II. Três partos foram por cesariana. Os restantes 7 partos foram eutócicos. Não foi referido nenhum aborto.

Em relação ao índice de massa corporal (IMC), os 18 doentes apresentaram uma média de $25,9 \pm 3,3$ Kg/m². Destes, 9 doentes (50%) apresentaram IMC <25 Kg/m², 5 doentes (28%) um $25 \leq \text{IMC} < 30$ Kg/m² e 4 doentes (22%) um IMC ≥ 30 Kg/m². A distribuição por género é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição do índice de massa corporal (IMC) de acordo com o género

IMC (Kg/m ²)	Mulheres			Homens		
	Nº	Frequência	%	Nº	Frequência	%
<25	3	0,300	30,0	6	0,750	75,0
25-30	4	0,400	40,0	1	0,125	12,5
≥ 30	3	0,300	30,0	1	0,125	12,5
	10	1,000	100,0	8	1,000	100,0

Sintomas do trato urinário baixo

No que diz respeito aos sintomas do trato urinário baixo as mulheres apresentaram uma mediana de 6,5 pontos (IIQ 2,0-9,5 pontos) e os homens, uma mediana de 6,5 pontos (IIQ 3,0-12,5 pontos). Sete doentes (39%), 6 mulheres e 1 homem referiram espontaneamente alterações do seu padrão miccional. Apresentam uma mediana de 13 meses (IIQ 10,0-36,0 meses) de queixas prévias. A distribuição da pontuação é apresentada nos Gráficos 1 e 2.

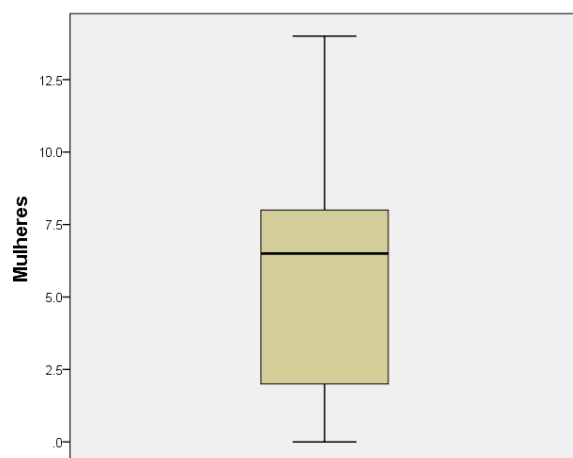


Gráfico 1. Distribuição da pontuação dos sintomas do trato urinário baixo nas mulheres

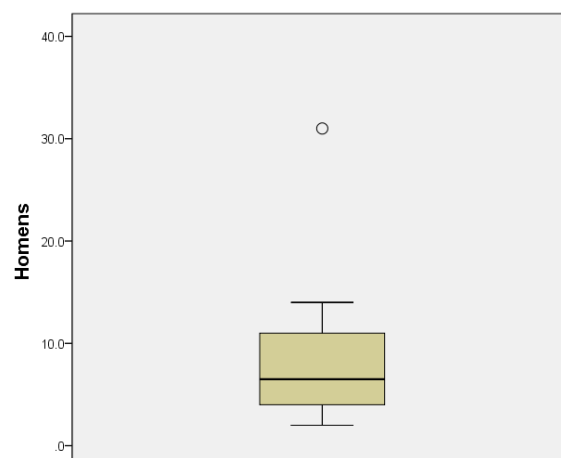


Gráfico 2. Distribuição da pontuação dos sintomas do trato urinário baixo nos homens

A distribuição dos doentes pelos grupos categorizados é apresentada na Tabela 2. O grupo 1 apresenta menor grau sintomatológico enquanto o grupo 4 apresenta maior grau sintomatológico.

Tabela 2. Distribuição dos grupos sintomatológicos por género.

	Mulheres			Homens		
	Nº	Frequência	%	Nº	Frequência	%
Grupo 1	4	0,400	40,0	2	0,250	25,0
Grupo 2	4	0,400	40,0	4	0,500	50,0
Grupo 3	2	0,200	20,0	1	0,125	12,5
Grupo 4	0	0	0	1	0,125	12,5
	10	1,000	100,0	8	1,000	100,0

No que diz respeito à história de infeções urinárias, 4 mulheres (40%) afirmaram positivamente a sua presença (22% da amostra total). Relativamente aos sintomas do trato urinário, pode-se observar a distribuição da sua frequência na Tabela 3. Dez doentes (55%), 5 mulheres (50%) e 5 homens (63%), referiram pelo menos um sintoma do trato urinário baixo.

Nenhum doente referiu frequência urinária, esforço abdominal, enurese noturna ou retenção urinária.

Tabela 3. Distribuição dos sintomas do trato urinário baixo por género

Sintoma	Mulheres			Homens			Total		
	Nº	Frequência	%	Nº	Frequência	%	Nº	Frequência	%
Urgência	2	0,200	20,0	1	0,125	12,5	3	0,167	16,7
Dor supra-púbica	2	0,200	20,0	1	0,125	12,5	3	0,167	16,7
Gotejamento terminal	0	0	0	3	0,375	37,5	3	0,167	16,7
Nictúria	1	0,100	10,0	1	0,125	12,5	2	0,111	11,1
Hesitação	2	0,200	20,0	0	0	0	2	0,111	11,1
Sensação de esvaziamento incompleto	0	0	0	2	0,250	25,0	2	0,111	11,1
Incontinência urinária de urgência	1	0,100	10,0	1	0,125	12,5	2	0,111	11,1
Incontinência urinária de esforço	2	0,200	20,0	0	0	0	2	0,110	11,0
Intermitência	1	0,100	10,0	0	0	0	1	0,056	5,6
Força do jato diminuído	0	0	0	1	0,125	12,5	1	0,056	5,6
Disúria	0	0	0	1	0,125	12,5	1	0,056	5,6
Sensação vesical aumentada	0	0	0	1	0,125	12,5	1	0,056	5,6
Parestesias da glândula	-	-	-	1	0,125	12,5	1	0,056	5,6

Sintomas do foro sexual

Os sintomas do foro sexual nas mulheres apresentaram uma mediana 32 pontos (IIQ 23,4-33,3 pontos), com uma mulher a não apresentar atividade sexual (8 pontos). Três mulheres (30%) apresentaram um valor inferior a 26 pontos. No que diz respeito aos parâmetros individuais apresentaram as seguintes pontuações: desejo – 3,6 pontos (IIQ 3,5-4,8 pontos); excitação – 5,3 pontos (IIQ 3,6-5,4 pontos); lubrificação – 6 pontos (IIQ 3,8-6,0

pontos); orgasmo – 5,8 pontos (IIQ 2,6-6,0 pontos); satisfação – 6 pontos (IIQ 5,3-6,0 pontos); dor – 5 pontos (IIQ 4,6-6,0 pontos). A distribuição da pontuação total é apresentada no Gráfico 3.

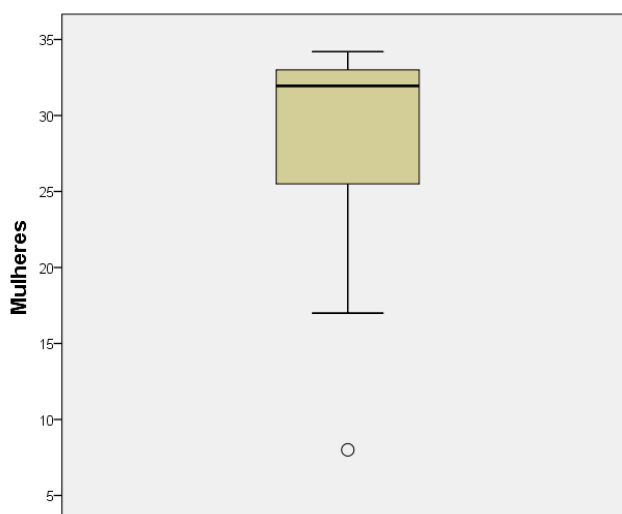


Gráfico 3. Distribuição da pontuação dos sintomas do foro sexual nas mulheres

Os sintomas do foro sexual nos homens apresentaram uma mediana de 65 pontos (IIQ 59,5-66,0 pontos), com um doente a apresentar uma pontuação de 25 pontos. No que diz respeito aos parâmetros individuais apresentaram as seguintes pontuações: função erétil – 29 pontos (IIQ 26,3-30,0 pontos); função orgásmica – 9,5 pontos (IIQ 9,0-10,0 pontos); desejo sexual – 6,5 pontos (IIQ 6,0-8,0 pontos); satisfação na penetração – 10,5 pontos (IIQ 8,5-11,0 pontos); satisfação global – 8 pontos (IIQ 6,5-9,0 pontos). Um doente (13%) apresentou disfunção erétil severa. A distribuição da pontuação é apresentada no Gráfico 4.

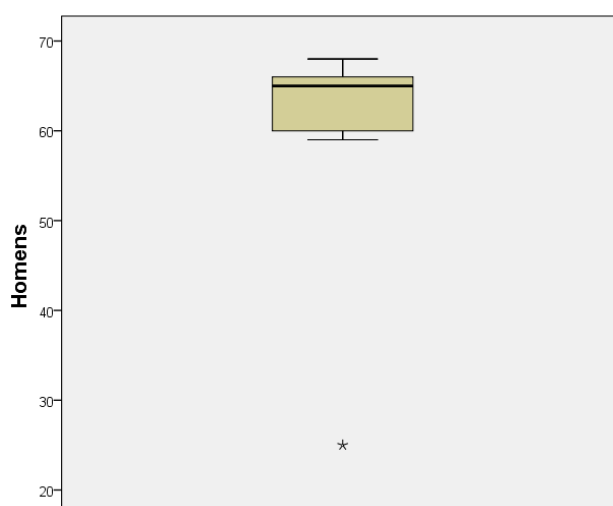


Gráfico 4. Distribuição da pontuação dos sintomas do foro sexual nos homens

Seis doentes (33%), 4 mulheres e 2 homens conseguem precisar o início dos sintomas do foro sexual. Apresentam uma mediana de 9 meses (IIQ 5,8-9,5 meses) de queixas prévias.

Dados urodinâmicos

Na Tabela 4 apresentam-se as médias dos valores urofluxométricos distribuídos por género. Dos 18 doentes, quatro homens (50%) apresentaram um $Q_{\max} \leq 15$ ml/s e 2 mulheres (20%) e 5 homens (63%) apresentaram um $Q_{ave} \leq 10$ ml/s. Relativamente ao padrão de fluxo, 7 mulheres (70%) apresentaram um padrão normal, 2 mulheres (20%) um padrão intermitente e 1 mulher (10%) um padrão em planalto. Três homens (38%) apresentaram um padrão normal e 5 homens (63%) apresentaram um padrão em planalto. A maioria dos doentes (94%) apresentou resíduo vesical nulo, tendo só uma mulher apresentado resíduo vesical de 87 ml.

Tabela 4. Média e desvio padrão dos valores urofluxométricos distribuídos por género

	Mulheres	Homens
TQ _{máx} (segundos)	10,3 ± 14,7	7,4 ± 3,5
Q _{máx} (ml/segundo)	26,2 ± 5,8	16,4 ± 6,0
Q _{ave} (ml/segundo)	12,9 ± 4,9	8,5 ± 4,1
V _{total} (ml)	409,8 ± 329,7	211,3 ± 84,0
T _{miccional} (segundos)	39,1 ± 31,6	27,1 ± 16,7

Relativamente à cistometria de enchimento apresentam-se na Tabela 5 os valores médios distribuídos por género. Uma mulher (10%) e 2 homens (25%) apresentaram hiperatividade vesical. Dos 18 doentes, 1 homem apresentou *compliance* vesical <10 ml/cmH₂O. Só uma doente, das duas com incontinência urinária de esforço, apresentou ALPP positiva para 57 cmH₂O.

Tabela 5. Média e desvio padrão dos valores urodinâmicos da cistometria de enchimento distribuídos por género

	Mulheres	Homens
Pressão basal (cmH ₂ O)	0,9 ± 1,1	0,4 ± 1,1
Volume no primeiro desejo (ml)	162,4 ± 68,7	192,6 ± 98,5
Pressão no primeiro desejo (cmH ₂ O)	2,2 ± 2,4	3,8 ± 4,4
Capacidade vesical máxima (ml)	334,2 ± 77,7	354,1 ± 103,0
<i>Compliance</i> vesical (ml/cmH ₂ O)	95,5 ± 51,0	87,7 ± 53,8

Relativamente à cistometria de esvaziamento apresentam-se na Tabela 6 os valores médios e desvio padrão. Dos 18 doentes, uma mulher (10%) apresentou um P_{det máx} <20 ml/s. O padrão de dissinergia vesico esfinteriana não foi identificado entre os doentes da amostra.

**Tabela 6. Média e desvio padrão dos valores urodinâmicos da cistometria de esvaziamento
distribuídos por género**

	Mulheres	Homens
TQmáx (segundos)	23,8 ± 21,2	47,9 ± 42,0
Qmáx (ml/segundo)	13,8 ± 10,0	9,4 ± 4,3
Pdet máx (cmH ₂ O)	37,1 ± 23,5	64,8 ± 18,7
Tmiccional (segundos)	71,1 ± 90,8	94,8 ± 50,3

Na avaliação do estudo pressão fluxo, a escala de Schafer mostra 1 homem (13%) com um padrão obstrutivo, 4 homens (50%) com padrão obstrutivo e hipoativo e 5 mulheres (50%) com um padrão hipoativo. Uma das cinco mulheres que apresentaram padrão hipoativo apresentou também Pdet máx <20 ml/s.

DISCUSSÃO

Como se pode constatar, a amostra é composta por 55% mulheres e 45% homens, com uma média de idades que é característica do que outros estudos apontam como a idade de diagnóstico dos sintomas clássicos da PAF.^{11,12,13}

Só 3 doentes (17%) estavam medicados com fármacos que podem interferir na avaliação das manifestações urológicas e urodinâmicas, pela acção sobre o sistema nervoso autónomo.^{9,15} A maioria dos doentes (50%) referiu pelo menos um fator de risco cardiovascular. Contudo, pelo facto de serem jovens torna pouco provável apresentar algum viés relativo aos sintomas do foro sexual. As mulheres, na sua maioria, não referiram alterações do ciclo menstrual (90%) e estavam medicadas com anticoncepcionais orais combinados (80%), o que tem benefício trófico ao nível vaginal e caracteristicamente estas mulheres apresentam um aumento do desejo sexual.¹⁶ Um número significativo de mulheres (6 mulheres) tinha tido gestações prévias, com 1 mulher a ter gestação gemelar, 3 mulheres a referirem partos eutócicos e 3 mulheres a apresentarem partos distócicos por cesariana. A acrescentar, é entre as mulheres que existe um número mais elevado de excesso de peso ou obesidade (70%). Nos homens, a maioria (75%) apresentam peso normal com menor interferência na avaliação urológica e urodinâmica.

Relativamente aos sintomas do trato urinário baixo, constatou-se que a incontinência urinária, as infeções urinárias, a urgência miccional, a dor suprapúbica e o gotejamento terminal foram as queixas mais frequentemente referidas. Na mulher predominou a urgência, incontinência urinária e as infeções urinárias. Só uma mulher apresentou micção descompensada com aumento do resíduo vesical, questionando se a infeções urinárias, nas mulheres, se correlacionem com a presença de resíduo pós-miccional.^{7,8} A hesitação foi referida por duas doentes. No homem predominou o gotejamento terminal e a urgência urinária. As parestesias da glândula, foram referidas por um doente, podendo traduzir o início da neuropatia periférica que está dependente de múltiplos fatores patogénicos e provavelmente outros ainda desconhecidos.^{12,17} Estes achados vão para além do que é referido por outros estudos, onde a hesitação e a incontinência urinária surgem como sintomas predominantes.^{7,8}

Os sintomas do trato urinário baixo apresentam-se referidos de forma mais precoce (13 meses) do que os sintomas do foro sexual (9 meses). Quando avaliamos os sintomas do trato urinário baixo na generalidade, os homens apresentaram um nível sintomatológico superior (75% \geq grupo 2), uma maior dispersão sintomatológica (com um doente a ter um valor sintomatológico de 31 pontos) e referiram espontaneamente menos frequentemente alterações sintomáticas. As mulheres, por outro lado, apresentaram um nível sintomatológico

inferior (60% \geq grupo 2), uma menor dispersão sintomatológica, com 6 mulheres a referirem espontaneamente alterações sintomáticas. Estes achados mostram que, particularmente nos homens, a pesquisa ativa por entrevista ou questionário é importante para a deteção de sintomas do trato urinário baixo visto os doentes frequentemente não os valorizarem.

Quanto aos sintomas do foro sexual, verificamos que as mulheres apresentavam maior dispersão dos valores sintomatológicos, com 3 mulheres a apresentarem disfunção sexual, com o desejo a ser predominantemente afetado, e com índices reduzidos no orgasmo, na excitação e na lubrificação. Só 1 homem apresentou disfunção erétil severa, mas alguns doentes apresentaram ao nível do desejo sexual e da satisfação na penetração níveis reduzidos. A disfunção erétil já descrita como sendo precoce,^{18,19} surge também comprovada aqui. Estes achados podem ser explicados no homem, pela regulação fisiológica da atividade sexual estar mais dependente do processamento autonómico e, na mulher, depender também de respostas centrais a fatores hormonais, processos cognitivos e alterações fisiológicas. Contudo, também se mostra que outros aspetos da função sexual masculina podem apresentar-se alterados e que a disfunção sexual na mulher pode ser um achado precoce, que deve ser pesquisado através de questionário específico. Apesar do número limitado da amostra, esta sugere que a disfunção sexual nas mulheres pode ser superior em frequência à dos homens, enquanto estes apresentam um grau superior de disfunção. Na literatura há apenas um estudo sobre disfunção sexual feminina na PAF.²⁰

Quando se avalia a cistometria de enchimento, as mulheres apresentam uma capacidade vesical máxima e um primeiro desejo miccional para valores volumétricos e de pressão inferiores aos do homem, o que não é sugerido por outros estudos que referem uma maior latência no primeiro desejo miccional para a mulher.^{7,8,21} Esta diferença é apontada como estando relacionada com uma maior latência no processo neuropático na mulher, e variáveis anatómicas e uma maior inervação adrenérgica ao nível uretral que o homem apresenta.¹⁵ Contudo, estes resultados apresentam valores inferiores ao que é mostrado noutros estudos de doentes com PAF sintomática.^{7,8}

Em média as mulheres apresentaram um Tmiccional, um TQmáx, um Qmáx e Qave superior ao homem, com maior variabilidade de valores. Apesar do Qmáx e Qave não indentificarem mulheres com um padrão hipoativo, 50% das mulheres apresentaram um padrão hipoativo na escala de Schafer, mas destas, só 10% apresentaram um Pdet máx <20 ml/s. Os homens apresentaram um número significativo com um padrão obstrutivo (63%) ou hipoativo (50%) na escala de Schafer. De realçar a concomitância dos dois padrões em 50% dos homens. A hipoatividade vesical e o relaxamento insuficiente do colo vesical poderão ser

secundários ao processo neuropático disautonómico contribuindo para a compreensão destes achados.^{8,21} O facto da idade dos doentes ser de 33,4 anos diminui a probabilidade da patologia prostática explicar estes achados.

Só um doente (6%) apresentou *compliance* vesical baixa (<10 ml/cmH₂O), tendo sido encontrado de forma variável de 20-40% em outros estudos^{7,8} com doentes com PAF sintomática e para valores <20 ml/cmH₂O. Para explicar este facto, a deposição de amilóide ao nível da parede vesical, um défice de relaxamento do colo vesical e hipertrofia do detrusor poderão justificar. Nestes doentes exige-se a investigação precoce de forma a não ocorrer compromisso do trato urinário superior e a evitar as infeções urinárias de repetição.^{7,8} Só uma mulher apresentou ALPP positiva, com um valor que sugere a existência de insuficiência intrínseca do esfíncter uretral.²²

Um número considerável de doentes apresentou hiperatividade vesical (17%), o que corresponde ao facto da urgência ser um dos sintomas mais frequente (17%), a incontinência urinária ser predominantemente de urgência (11%), ocorrer intermitência (6%) e o padrão de fluxo intermitente (11%) ser detetado em alguns doentes. Este facto, já tem sido apontado por estudos prévios.^{8,23,24} Para justificar este facto, se assumirmos que estes doentes se apresentam num estágio muito precoce do seu processo neuropático, e que o processo subjacente à hiperatividade do detrusor se baseia num aumento da atividade parassimpática^{14,15} sugere-se que a ausência de inibição parassimpática por parte dum sistema nervoso simpático precocemente afetado possa justificar este achado. Esta hipótese vai de encontro ao que é sugerido em outros estudos neurofisiológicos.²⁵ Contudo, outras investigações devem ser realizadas para comprová-lo.

CONCLUSÃO

Tendo em conta o reduzido número de doentes, todo o estudo assume um carácter descritivo. A maior parte dos objetivos foram alcançados, tendo sido possível descrever quais as manifestações urológicas e urodinâmicas, descrever os sintomas do trato do urinário baixo e as alterações da função sexual e caracterizar as manifestações urodinâmicas. No entanto, não é possível avaliar a relação entre as manifestações urológicas e urodinâmicas e o tempo de evolução do doente, impondo-se que o estudo seja continuado com um maior número de doentes. A dificuldade de ter um grupo controlo no estudo urodinâmico e o tamanho da amostra impõem sempre limitações nas conclusões, quer por dificuldades na comparação quer pelo carácter multifatorial da doença.

Tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão e a avaliação das principais variáveis que poderiam condicionar a análise de resultados, o estudo revela-se como satisfatório. A importância de definir o início do processo neuropático no doente com PAF impõe-se como forma de marcar o início do tratamento do doente quer do ponto de vista neurológico quer urológico.^{12,19} Assim, chega-se à conclusão que a disfunção vesico-esfincteriana pode ocorrer precocemente no doente com PAF neurologicamente assintomático. Os sintomas do trato urinário baixo são reportados mais precocemente que os sintomas do foro sexual, com predomínio das infecções urinárias, incontinência, urgência, dor supra-púbica e gotejamento terminal. Os homens apresentam mais sintomas do foro urinário. As mulheres apresentam mais disfunção sexual, mas os homens podem apresentar um grau mais severo. A pesquisa dos sintomas por questionário é um pré-requisito para a deteção destas manifestações, impondo-se que seja efetuada de forma regular. No estudo urodinâmico não fica clara um défice sensitivo ao nível vesical. Contudo, ao nível motor, foi detetado um padrão hipoativo do detrusor quer no homem quer na mulher. Foram encontradas baixas *compliances*, impondo, desta forma, o despiste e a avaliação urodinâmica precoce e tratamento adequado dos doentes. A hiperatividade vesical foi detetada em percentagem considerável de doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Avery K, Donovan J, Peters T, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2004;23:322-30.
2. Cappelleri JC, Siegel RL, Osterloh IH, Rosen RC. Relationship between patient self-assessment of erectile function and the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology* 2000;56:477-481.
3. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the science review. *Int J Impot Res* 2002;14:226-44.
4. Jackson S, Donovan J, Brookes S, Eckford S, Swithinbank L, Abrams P. The Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms questionnaire: development and psychometric testing. *BJU* 1996;77:805-812.
5. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for assessment of female sexual function. *J Sex Marit Ther* 2000;26:191-208.
6. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005;31:1-10.
7. Andrade MJ. Lower Urinary Tract Dysfunction in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese Type. *Neurourol Urodyn* 2009;28:26-32.
8. Wada Y, Ando Y, Kai N, Takahashi W, Kikukawa H, Nakanishi J, Honda J, Jinnouchi Y, Ueda S. Lower urinary tract dysfunction in type 1 familial amyloidotic polyneuropathy in Kumamoto, Japan. *J Urol* 2006;13:1475-1478.
9. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence. 4th International Consultation on Incontinence; 2008 July 5-8; Paris, France. Paris: Health Publication; 2009.
10. Fleshman J, Sand P, Palkó A. Pelvic Floor Disorders. Springer, Milan, 2010.
11. Adams D, Slama M, Samuel D. Transplantation hépatique dans les neuropathie amiloide familiales. *La Presse Médicale* 2010;39:17-25.
12. Magy-Bertrand N. Les amyloses à transthyréine. *La Revue de médecine interne* 2007;28:306-313.
13. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, Ikeda S. Familial Transthyretin Amyloidosis. *GeneReviews* 2009; disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=tfap>.
14. Abrams P. Urodynamics. 3rd ed. Bristol: Springer; 2006.
15. Corcos J, Schick E. Textbook of neurogenic bladder. *Informa Healthcare*, 2nd ed., 2008.

16. Hurt K, Guile M, Bienstok J, Fox H, Wallach E. The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics. Lippincott Williams & Wilkins, 4th ed., Baltimore, 2011.
17. Hou X, Aguilar MI, Small D. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. FEBS Journal 2007;274:1637-1650.
18. Alexianu A, Andrei D. Amyloid Neuropathy. Rom J Neuro 2009;4:175-180.
19. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Neurol 2005;62:1057-1062.
20. Gomes MJ, Martins da Silva A, Salinas J, Silva MC, Figueiredo A, Cavadas V, Coelho T. Female sexual and pelvic floor muscles dysfunctions in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP - Portuguese Type). Arch Esp Urol 2012;65(4):476-488.
21. Villaplana G, Rosino E, Cubillana P, Egea L, Pertusa P, Albacete M. Corino-andrade disease (familial amyloidotic polineuropathy type I) in Spain: Urological and andrological disorders. Neurourol Urodyn 1997;16:55-61.
22. Chapple C, McDiarmid S, Patel A. Urodynamics made easy. Elsevier. Londres, 2009.
23. Burakgazi A, Alsowaity B, Burakgazi Z, Unal D, Kelly A. Bladder dysfunction in peripheral neuropathies. Muscle Nerve 2012;45:2-8.
24. Ito T, Sakakibara R, Yamamoto T, Uchiyama T, Liu Z, Asahina M. Urinary dysfunction and autonomic control in amyloid neuropathy. Clin Auton Res 2006;16:66-71.
25. Conceição IM, Castro JF, Scotto M, Carvalho M. Neurophysiological markers in familial amyloid polyneuropathy patients: Early changes. Clinical Neurophysiology 2008;119:1082-1087.